Münster.1930 № 23

Phil. Diss.

Pharmaz. Chemie

Synthetische Versuche auf dem Gebiete des Pilocarpins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Robert Schmitt

aus Hamm (Westf.).

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 10. 29.
Dekan: Herr Prof. Dr. Wätjen.
Referent: Herr Prof. Dr. von Bruchhausen.

Rocholsche Buchdruckerei W. Jahn, Soest
1930.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

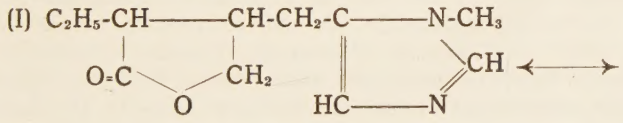
Digitized by the Internet Archive
in 2026

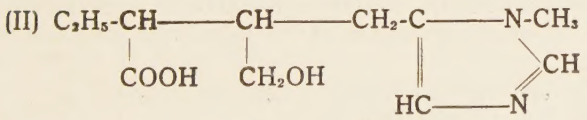
https://archive.org/details/IA41555422_0051

Theoretischer Teil.

Das Alkaloid Pilocarpin ist, abgesehen von wenigen Nebenalkaloiden, das wirksame Prinzip der Folia Jaborandi. Die Stammpflanzen sind baumartige Sträucher süd- und zentralamerikanischer Rutaceen. „Paraguay-Jaborandi" von Pilocarpus pennatifolius Lemaire, „Pernambuco-Jaborandi" von Pilocarpus Jaborandi, Holmes u. a. kommen neben „Marantham-Jaborandi" im Handel vor. Den Wert der Ware, die aus den Fiederchen des 1- bis 5jochigen, unpaarig gefiederten Blattes besteht, entscheidet der Pilocarpingehalt, der zwischen 0,6—1% schwankt. Die Droge selbst ist vollständig außer Gebrauch. Sie dient einzig zur Darstellung des Pilocarpins.

Die freie Base stellt gewöhnlich einen öligen, zähflüssigen, alkalisch reagierenden Sirup dar. In reinstem Zustand erstarrt sie allmählich zu hygroskopischen Kristallen (Fp. 34°) (I). In Wasser und Alkohol ist Pilocarpin sehr leicht löslich, schwer in Äther, unlöslich in Petroläther. Kp. 260°; $[\alpha]_D + 100{,}5°$. Mit Mineralsäuren bildet es gut charakterisierte Salze. Der Laktonring ermöglicht die Löslichkeit der Base in Alkali; indem Aufspaltung zum Salz der Oxysäure (II) stattfindet. Neutralisation führt zur Rückbildung des Laktonringes:

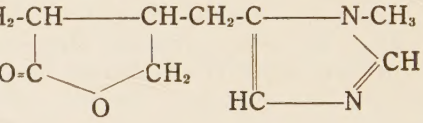




Infolge der Löslichkeitsverhältnisse und des amphoteren Charakters ist eine Ausschüttelung praktisch unmöglich.

Pilocarpus microphyllus und Pilocarpus Jaborandi enthalten bis zu 1%, gewöhnlich 0,6—0,7% Gesamtalkaloide, Pilocarpus pennatifolius etwa die Hälfte. Außer dem Hauptalkaloid, dem Pilocarpin, $C_{11}H_{16}O_2N_2$, finden sich als Nebenalkaloide Isopilocarpin, $C_{11}H_{16}O_2N_2$, Pilocarpidin, $C_{10}H_{14}O_2N_2$, Pilosin, $C_{16}H_{18}O_3N_2$, u. a.. Pilocarpin wurde im Jahre 1875 von Hardy und Gerrard[1]) entdeckt. In mehreren ausführlichen Abhandlungen teilen sie die Ergebnisse ihrer Arbeiten mit. Sie beschreiben sogar eine Synthese aus m-Pyridinmilchsäure und Methylamin[2]). Diese Angaben haben sich später als unzutreffend erwiesen. Erst den eingehenden Arbeiten von Pinner und seinen Schülern und Jowett gelang es, die Konstitutionsverhältnisse beim Pilocarpin aufzuklären und es als ein Imidazolderivat (I) zu erkennen:

(I)

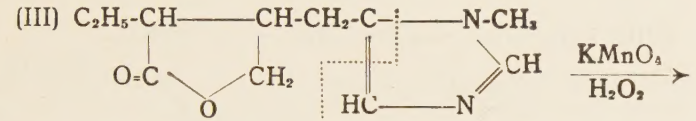


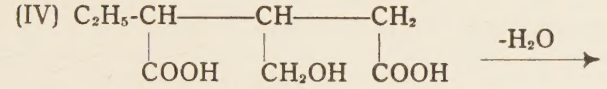
Zur Erreichung dieses Zieles haben vornehmlich zwei Reaktionen geführt: die Oxydation des Alkaloides und die Einwirkung von starken Alkalien auf dessen quatäre Ammoniumverbindungen. Bei der Oxydation des Pilocarpins mit Kaliumpermanganat oder Wasserstoffsuperoxyd[3]) findet in der Kälte Abspaltung des gesamten Stickstoffs statt, zur Hälfte als Methylamin (-N-CH_3-Gruppe), zur Hälfte als Ammoniak. Außerdem entweicht Kohlensäure, und es entsteht eine Säure, $C_8H_{14}O_5$, die Homopilomalsäure. Der Angriff des Sauerstoffs erfolgt zunächst dort, wo eine Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen vorhanden ist, d. h. im Glyoxalinring. Bei der Oxydation in der Wärme erhält Jowett[4]) zwei Säuren: erstens die Pilopsäure, $C_7H_{10}O_4$, welche sich durch Anhydrisierung aus einer Säure, $C_7H_{12}O_5$, bildet und zweitens eine kleine Menge einer Säure $C_8H_{12}O_4$, die Homopilopsäure. Sie ist als das Lakton der von Pinner und Kohlhammer beschriebenen Säure, $C_8H_{14}O_5$, der Homopilomalsäure, aufzufassen. Nach Jowett[5]) ist die Konstitution der Homopilopsäure nach Formel (V)

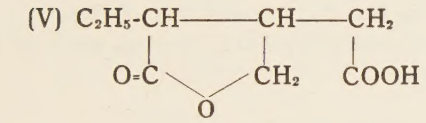
---

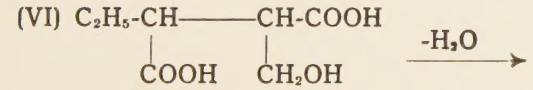
[1]) C. r. **102**, 1117 u. 1562; C. r. **105**, 68, (1880).
[2]) Bull. Soc. Chim. (1887) 219.
[3]) Pinner u. Kohlhammer, B. **33**, 2357 (1900).
[4]) Proc. Chem. Soc. **16**, 123—125 (1900).
[5]) Chem. Soc. **17**, 198 (1901).

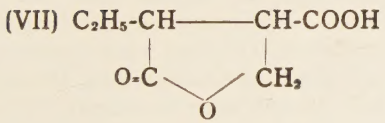
anzunehmen, sodaß die Säure $C_8H_{14}O_5$, die Homopilomalsäure, gemäß Formel (IV) konstituiert sein würde. Der Säure $C_7H_{12}O_5$ käme dann die Formel VI zu und dem Lakton dieser Säure, der Pilopsäure, die Formel VII:









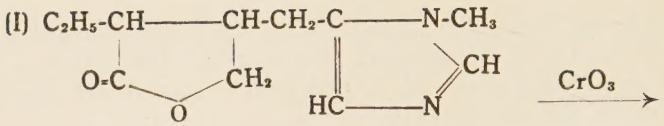


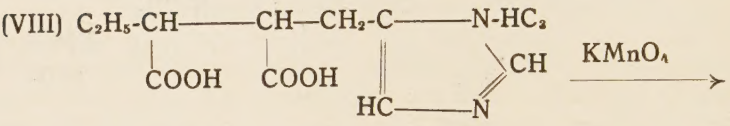
Bei der Oxydation des Pilocarpins, sowie seines Isomeren, des Isopilocarpins, das ebenso untersucht wurde, werden somit außer Ammoniak und Methylamin zwei Kohlenstoffatome abgespalten.

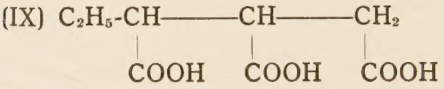
Dagegen wirkt Chromsäure[1]) zunächst auf den Laktonring des Pilocarpins ein. Es entsteht die Pilocarpoësäure (VIII), die durch Kaliumpermanganat ihrerseits zu einer n-Pentan-, α, β, γ, -tricarbonsäure (IX) oder α-Äthyltricarballylsäure (IX), die von Jowett[2]) u. a. synthetisiert wurde, weiter oxydiert wird.

---

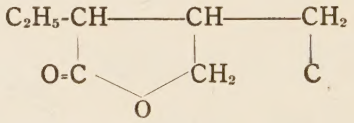
[1]) Pinner u. Kohlhammer, B. 33, 2357 (1900).
[2]) Proc. Chem. Soc. 17, 199—200 (1901).







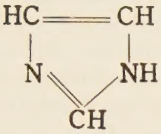
Da nun Pilocarpin sowie die bei der Oxydation von Pinner und Schwarz gefundene Homopilopsäure Laktone sind, so nahmen sie[1]) an, daß der Komplex



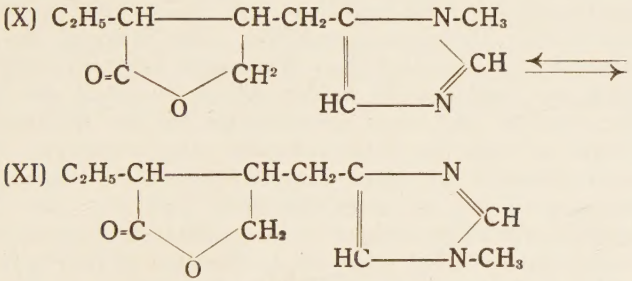
im Pilocarpin enthalten sei. An ihn müßte sich die Gruppe $C_3H_5N_2$ anschließen. In ihr wäre nicht nur zwischen einem Kohlenstoff- und einem Stickstoffatom, sondern auch zwischen zwei Kohlenstoffatomen eine Doppelbindung anzunehmen. Dieser Hypothese schien freilich die Tatsache entgegen zu stehen, daß bei der Einwirkung von Brom auf Pilocarpin durchaus keine Addition, sondern stets eine Substitution des Halogens erfolgte. Sowohl Pinner[2]), als auch Jowett[3]) haben die durch die Einwirkung von Brom entstehenden Verbindungen untersucht. Sie konnten die Resultate mit den früher gewonnenen Erkenntnissen über die Konstitution des Pilocarpins sehr wohl in Einklang bringen. Außerdem nahmen sie als ziemlich sicher erwiesen an, daß es sich bei dem stickstoffhaltigen Rest des Pilocarpins um einen Körper von

[1]) B. **35**, 2441; (1902).
[2]) B. **35**, 192; (1902).
[3]) Proc. Chem. Soc. **19**, 54; (1903).

der Konfiguration des Glyoxalins handeln müsse. Für das Glyoxalin:



und seine Derivate ist es aber bekannt, daß sie mit Brom keine Additionsprodukte liefern, sondern lediglich Bromsubstitutionsprodukte. Diese Tatsache stimmt mit dem Verhalten des Pilocarpins und Isopilocarpins in Bezug auf Brom überein. Nach Angabe Jowetts (l. c.) hat Dobbie gefunden, daß die Absorptionsspektren des Pilocarpins und Isopilocarpins vollkommen identisch sind. Jowett glaubt diese Eigenschaft dahin ausdeuten zu dürfen, daß Pilocarpin und Isopilocarpin stereoisomer sind und schlägt die Formeln (X) bezw. (XI) vor:

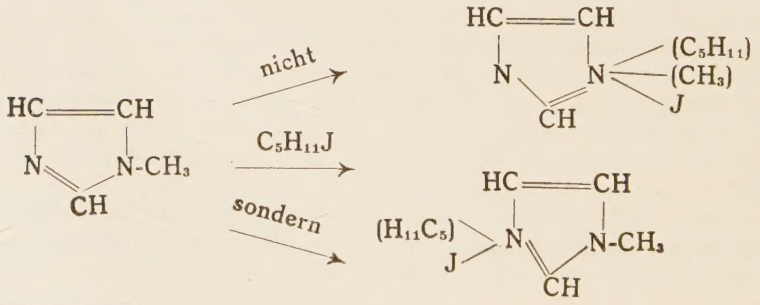


Zu der Annahme, Pilocarpin als Imidazolderivat zu definieren, berechtigt auch die Tatsache, daß Pinner und Schwarz[1]) unter den Oxydationsprodukten des mit Kaliumpermanganat zersetzten Pilocarpins eine Verbindung gefunden haben, die die prozentische Zusammensetzung und Eigenschaften des Methylharnstoffes, NH_2-CO-NH-CH_3, erkennen ließ. Dadurch wäre das Vorhandensein der Atomgruppe -N-(CH_3)-C=N- im Pilocarpin zwanglos erklärt.

Pinner und Schwarz[2]) unternahmen es nunmehr, die charakteristischen Glyoxalinreaktionen beim Pilocarpin aufzusuchen. Glyoxalin bildet, wie schon früher erwähnt, keine Additions-, son-

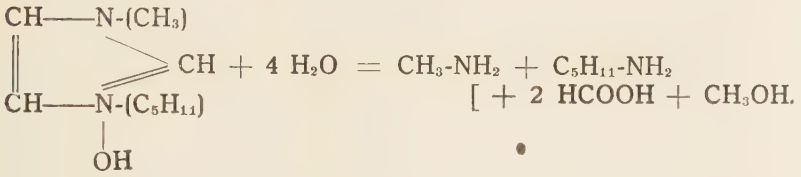
[1]) B. **35**, 192; (1902).
[2]) B. **35**, 2441 ff. (1902).

dern nur Bromsubstitutionsprodukte. Ferner untersuchten sie die Eigenschaften der am Stickstoff alkylierten Glyoxaline. Sie konnten bei diesen Arbeiten die Angaben von Rung und Behrend[1]) erweitern. Rung und Behrend fanden, daß die an sich gegen Alkali sehr beständigen Glyoxalinbasen unbeständig werden, wenn man sie in ihre quatären Ammoniumbasen überführt. Kocht man das mit Halogenalkyl kombinierte N-Methylglyoxalin mit Alkali, so soll außer Methylamin keine Base abgeschieden werden. Es soll also nur derjenige Alkylrest in Form einer Base eliminiert werden, der zuerst mit Glyoxalin in Verbindung stand. Pinner und Schwarz stellten nun fest (l. c.), daß Pilocarpin die Eigenschaft der Glyoxaline, nach Vereinigung mit Alkylhalogeniden leicht zersetzt zu werden, sehr wohl besitzt. Hierbei werden jedoch beide Stickstoffatome abgespalten. Um sicher zu gehen, stellten sie sowohl N-Methyl-, N-Amyl-, als auch N-Benzylglyoxalin dar und ließen auf diese Körper Jodmethyl einwirken. (Das N-Methylderivat wurde mit Amylbromid zur Umsetzung gebracht, um N-Methylglyoxalin-Amylbromid zu gewinnen). Die entstandenen Salze kochten sie am Rückflußkühler mit 33%iger Kalilauge und untersuchten die Zersetzungsprodukte. Die Spaltung des Glyoxalinkernes erfolgte in derselben Weise wie beim Pilocarpin. Gleichgültig war, welches der beiden Alkyle zuerst in den Kern eingeführt worden war, stets erhielten sie bei der Aufarbeitung beide Alkyle in Form der entsprechenden Amine zurück. Auch in anderer Hinsicht ist diese Zersetzungsreaktion beachtlich. Nach Bamberger[2]) ist es wahrscheinlich, daß bei der Überführung N-alkylierter Verbindungen in ihre quatären Ammoniumbasen das zweite Halogenalkyl nicht an das bereits alkylierte N-Atom tritt, sondern an das andere, noch freie N-Atom:

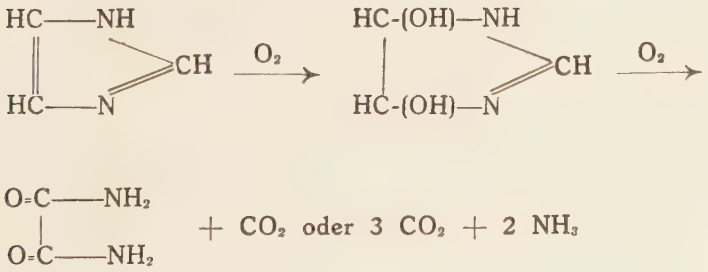


[1]) A. **271**, 34; (1892).
[2]) A. **273**, 274; (1893).

Diese Anschauung wird durch die Versuche Pinners gefestigt. Die Zersetzung der quatären Ammoniumbasen scheint demnach folgendermaßen zu verlaufen:



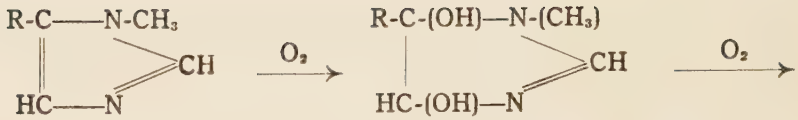
Durch diese Untersuchungen konnte als erwiesen angesehen werden, daß im Pilocarpin ein Glyoxalinderivat vorlag, da es bei der Behandlung mit Alkali analog wie diese reagierte. Auch sein Verhalten gegen Oxydationsmittel berechtigte zu dieser Annahme. Pilocarpin ist auffallend beständig gegen Chromsäure und äußerst empfindlich gegen Permanganat, ja, es läßt sich sogar von Wasserstoffsuperoxyd leicht oxydieren[1][2]. Der eigentliche Glyoxalinring bleibt durch Chromsäure unberührt, wohingegen wie oben dargetan, der Laktonring zur Dicarbonsäure oxydiert wird. Den Angriff des Sauerstoffs kann man sich folgendermaßen erklären[3]:



Der entsprechende Vorgang beim Pilocarpin wäre folgendermaßen zu schreiben:

---

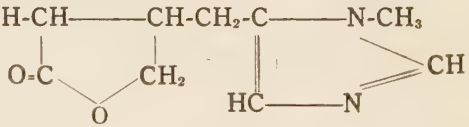
[1]) Pinner u. Kohlhammer, B. **33**, 2357; (1900).
[2]) Jowett, Proc. Chem. Soc. **17**, 198; (1901).
[3]) Pinner u. Schwarz, B. **35**, 2441 ff. (1902).



$$R\text{-}COOH + 2\,CO_2 + NH_3 + CH_3\text{-}NH_2$$

Das in der Droge ferner aufgefundene Isopilocarpin und Pilocarpidin wurden ebenfalls untersucht. Isopilocarpin ist die enantiomere Verbindung des Pilocarpins, welches leicht, entweder schon beim Erwärmen, oder unter dem Einfluß von Spuren Natriumäthylats in Isopilocarpin übergeht. Langenbeck[1]) konnte nachweisen, daß die Isomerie zwischen Pilocarpin und Isopilocarpin in der stickstoffreien Seitenkette liegt. Durch Oxydation unter milden Bedingungen (Ozon) erhielt er Abbauprodukte des Pilocarpins und Isopilocarpins, die nicht identisch, sondern isomer waren. Pilocarpidin wurde von Späth[2]) als das am Stickstoff entmethylierte Pilocarpin nachgewiesen. Jaborin hat sich als Gemisch nicht ganz reiner Pilocarpusalkaloide herausgestellt. Pilocarpus microphyllus enthält außerdem Pilosin (Carpilin) (XII)[3]). Es spaltet mit Kalilauge Benzaldehyd ab und wird aufgefaßt als:

(XII)



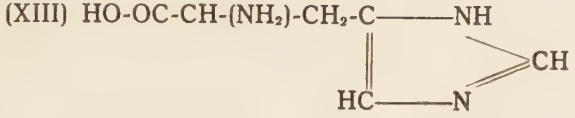
Die Alkaloide anderer Pilocarpusarten sind weniger erforscht.

Mir wurde von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. F. von Bruchhausen, die Aufgabe übertragen, fußend auf den eingangs beschriebenen Arbeiten über die Konstitutionsermittlung beim Pilocarpin, synthetische Versuche in dieser Richtung zu unternehmen.

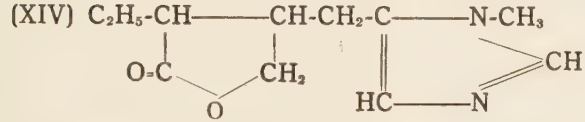
---

[1]) B. **57**, 2072; (1924).
[2]) B. **58**, 513; (1925).
[3]) Pyman, J. Chem. Soc. **101**, 2260; (1912).

Die nahe Verwandtschaft des Histidins (XIII), welches von Pyman[1]) u. a. synthetisiert wurde, mit dem Pilocarpin (XIV) in Bezug auf den Imidazolrest:

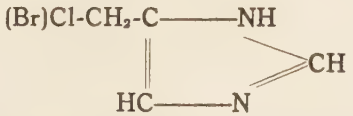


(XIII) HO-OC-CH-(NH_2)-CH_2-C———NH
CH
HC———N



(XIV) C_2H_5-CH———CH-CH_2-C———N-CH_3
O=C CH_2 CH
O HC———N

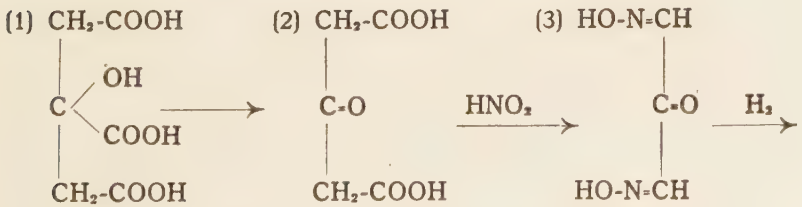
ließ den Gedanken aufkommen, das 4-(5)-Chlor- (bezw. Brom-)-methyl-imidazol:



(Br)Cl-CH_2-C———NH
CH
HC———N

mit entsprechenden aliphatischen Verbindungen zu kuppeln. Auf diese Weise hofften wir zu Derivaten zu gelangen, die, falls die vom Pilocarpin aufgestellte Formel sich als zutreffend erwies, in naher Beziehung zu diesem stehen mußten.

Zwecks Darstellung des 4-(5)-Chlor- (bezw. Brom-)-methyl-imidazols verfuhren wir nach den Angaben Pymans[2]). Ausgehend von der wasserfreien Zitronensäure (1) mag fogende Formelreihe den Weg erläutern:



(1) CH_2-COOH
OH
C
COOH
CH_2-COOH

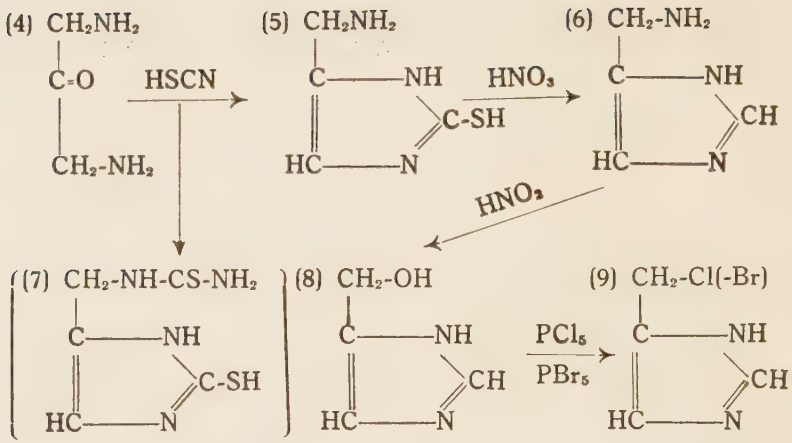
(2) CH_2-COOH
C=O
CH_2-COOH

HNO_2

(3) HO-N=CH
C=O
HO-N=CH

H_2

[1]) C. (1911), II, 760.
[2]) J. Chem. Soc. 99, 668; (1911).



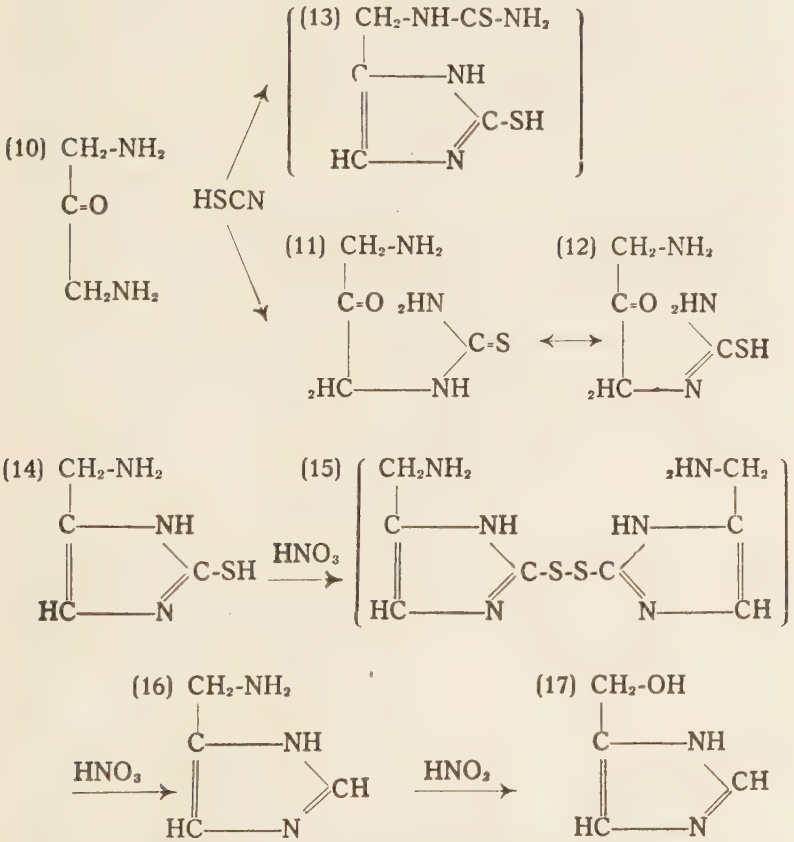
Die Acetondicarbonsäure (2) stellten wir nach den Vorschriften von Pechmanns[1]) und Willstätters[2]) her, die wir in einigen Punkten modifizierten. Wir bedienten uns einer Schwefelsäure mit 20% Anhydridgehalt. Auf diese Weise wird die Reaktion schneller zu Ende geführt und unnötig langes Erhitzen vermieden. Dies ist nicht ohne Einfluß auf die Ausbeute, da die Bildung von Zersetzungsprodukten so geringer ist. Die rohe, noch schwefelsäurehaltige Acetondicarbonsäure verwandten wir zur Gewinnung des Diisonitrosoacetons (3). Dieser Körper ist sehr labil. In Folge sekundärer Vorgänge zersetzt er sich leicht zu Blausäure und Kohlensäure:

$$CH{=}(N\text{-}OH)\text{-}C{=}O\text{-}CH{=}(N\text{-}OH \longrightarrow 2\ HCN + CO_2 + H_2O.$$

Diisonitrosoaceton wurde sofort durch Zinn und Salzsäure reduziert und aus dem entstandenen Zinndoppelsatz mit Schwefelwasserstoff das Diaminoaceton-dihydrochlorid (4) in Freiheit gesetzt. Dieser Körper ist in freiem Zustand unbekannt. Bei dem Versuch, ihn aus dem Dihydrochlorid in Freiheit zu setzen, tritt spontan Zersetzung ein. Mittels Kaliumrhodanid wird der Ringschluß zum Glyoxalin bewirkt. Der wahrscheinliche Reaktions-

[1]) A. **261**, 155, (1890)
[2]) A. **422**, 1, (1921).

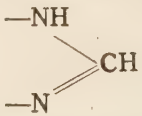
mechanismus mit anschließender Entschwefelung möge an Hand folgender Formeln erläutert werden:



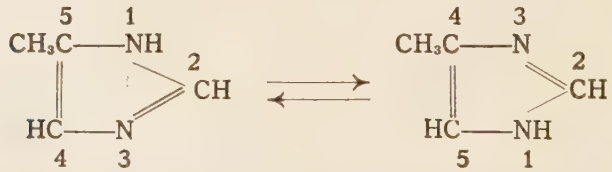
Bei der Einwirkung von Kaliumrhodanid auf Diaminoacetondihydrochlorid (10) findet zunächst Anlagerung des Rhodanids nach Formel 11 oder 12 unter Bildung eines Thioharnstoffes statt. Durch intramolekulare Wasserabspaltung wird der Ringschluß zum Merkaptoglyoxalin (14) bewerkstelligt, indem das Sauerstoffatom der Ketogruppe unter Bildung einer Doppelbindung zwischen Kohlenstoff-Kohlenstoff mit einem benachbarten Wasserstoffatom enolisiert und dann mit einem Wasserstoffatom der

endständigen Aminogruppe als Wasser austritt. Als Nebenreaktion findet eine andere Einwirkung der Rhodanwasserstoffsäure statt. Sie lagert sich auch noch an das Stickstoffatom der noch freien Aminogruppe unter Bildung von 2-Thio-4(5)-thiocarbamido-methyl-imidazol an (13). Diese Reaktion verläuft allerdings in kaum nennenswerter Ausbeute. Die Entschwefelung zum Amino-methyl-4(5)-imidazol (16) wird mit verdünnter Salpetersäure bewirkt. Hierbei sind Disulfide vom Typus 15 wahrscheinlich. Die gleichzeitig entstehende salpetrige Säure bewirkt die Oxydation der primären Aminogruppe zum entsprechenden Alkohol, dem Oxy-methyl-4(5)-imidazol (17). Vor der Herstellung der Chlor- bezw. Bromderivate (9) schien es jedoch ratsam zu sein, den Alkohol in seine N-Methylverbindung überzuführen. Wir hofften dabei die Löslichkeitsverhältnisse des Alkohols in Äther günstig zu beeinflussen. Besonders war es uns aber um die Fixierung des Imidwasserstoffes zu tun.

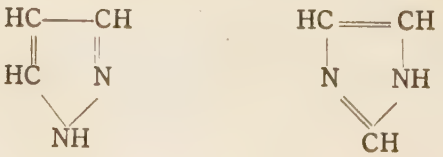
Nähme man im Glyoxalin eine starre Struktur der Atomgruppe



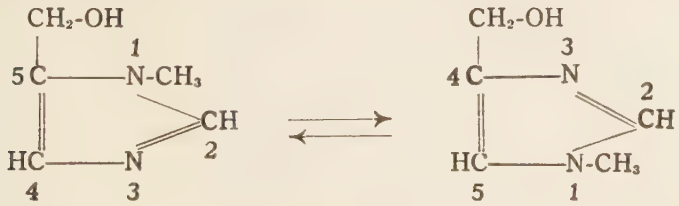
an, so müßten sich bei einem C-Methyl-imidazol z. B. Isomere darstellen lassen derart, daß die Methylgruppe einmal am Kohlenstoffatom 5, einmal am Kohlenstoffatom 4 substituiert wäre:



Derartige Isomeriefälle sind aber weder hier, noch bei ähnlichen Verbindungen bekannt. Eingehend sind diese Verhältnisse beim Pyrazol studiert, wo ja ein ähnliches Ringsystem mit entsprechender Verkettung der Atome wie beim Imidazol vorliegt:



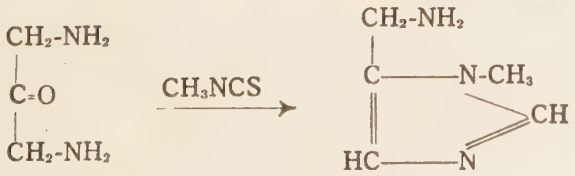
Bei fünfgliedrigen, heterocyklischen Ringsystemen, die eine Imidgruppe als Ringglied enthalten, nimmt man analoge Vorgänge an, wie sie die Kekulésche Benzolformel, als Oszillationsformel betrachtet, ausdrückt. Denkt man sich die Doppelbindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff derart schwingend, daß sie einmal zu dem einen, ein anderes Mal zu dem anderen Stickstoffatom reicht, so muß bei jeder Schwingung auch das Wasserstoffatom hin- und herpendeln. Eine Beweglichkeit des Imidwasserstoffes nimmt man auf Grund des oben Gesagten an; denn bei allen Versuchen, die Isomeren zu fassen, erhielt man stets nur einen Körper. Es liegt also in diesem Falle virtuelle oder funktionelle Tautomerie vor. Erst beim Ersatz des Imidwasserstoffes durch ein Radikal findet eine Fixierung in der einen oder anderen Form statt. Durch die Methylierung hätten wir somit entscheiden können, ob es sich um ein N-Methyl-4- oder 5-oxy-methyl-imidazol handelte:



Da es sich beim Pilocarpin theoretisch um 16 Isomere handeln kann, ist es natürlich für die Weiterarbeit von großem Wert, wenn an dieser Stelle schon eine Unterscheidung zwischen zwei Isomeren möglich ist.

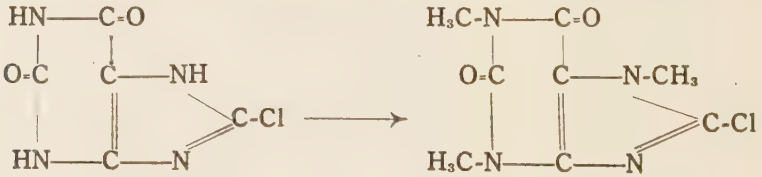
Bei der N-Methylierung ließen wir uns von folgenden Überlegungen leiten:

Die oben beschriebene Synthese der Glyoxaline durch Kondensation mit Rhodanwasserstoffsäure kann sinngemäß auch zum Aufbau N-alkylierter Glyoxaline Verwendung finden. Zu diesem Zweck benutzt man beim ersten Schritt statt des Alkalirhodanids Senföle. In unserm Falle kam Methylsenföl in Frage:



Bei der Ausführung begegneten wir unliebsamen Schwierigkeiten. Diaminoaceton-dihydrochlorid kommt als freie Base nicht vor. Als starker Elektrolyt ist das Salz fast nur in Wasser löslich. Es war unmöglich, ein indifferentes Medium zu finden, in dem beide Körper, Methylsenföl und Diaminoaceton-dihydrochlorid, mit einander zur Reaktion gebracht werden konnten. Bei früheren Synthesen der Imidazole aus Senfölen zu N-alkylierten Glyoxalinen hatte es sich um α-Aminoderivate der Aldehyde (bezw. Acetale) oder Ketone gehandelt, die in flüssiger Form vorlagen, und mit den Senfölen mischbar waren[1]). Beim Diaminoaceton-dihydrochlorid handelt es sich jedoch um einen kristallisierten Körper. Wir versuchten, Diaminoaceton-dihydrochlorid mit einer ätherischen Methylsenföllösung zur Reaktion zu bringen. Weder in der Kälte, noch in der Wärme war eine Einwirkung festzustellen. Auch bei direktem Zusammenbringen beider Körper konnte keine Reaktion beobachtet werden. Beim Erwärmen trat langsam eine sichtbare Zersetzung (wahrscheinlich beider Komponenten) ein. Bei einem anderen Versuch gaben wir zu dem System Wasser — Diaminoaceton-dihydrochlorid einerseits, Äther — Methylsenföl andrerseits langsam unter stetem Durchschütteln die berechnete Menge Natriumkarbonat hinzu. Auf diese Weise sollte Diamioaceton gewissermaßen „in statu nascendi" zur Reaktion gebracht werden. Auch diese Versuche verliefen ergebnislos, indem sich Diaminoaceton sofort, trotz der angewandten Vorsichtsmaßregeln, zersetzte.

Da wir auf diese Weise nicht zum N-Methylderivat gelangen konnten, versuchten wir die Methylierung auf folgende Art. E. Fischer[2]) beschreibt in seiner Arbeit über die Purinderivate die Methylierung des Chlorxanthins zum Chlorkoffein:

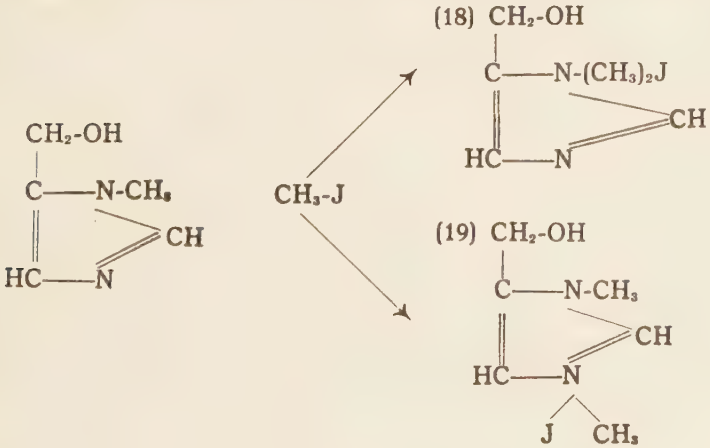


Chlorxanthin Chlorkoffein

Da hier analoge Verhältnisse vorlagen wie beim Oxymethylimidazol, wollten wir eine Methylierung in der von E. Fischer angegebenen Weise versuchen. Er löst Chlorxanthin in drei Mol

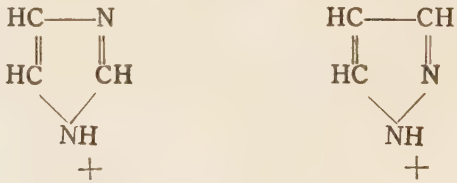
[1]) Wohl u. Markwald, B. **22**, 568, 1353; (1889).
[2]) B. **30**, **2237**; (1897).

n-Kalilauge und versetzt mit der berechneten Menge Jodmethyl (+ 10% Überschuß). Im geschlossenen Rohr erhitzt er unter Umschütteln zwei Stunden lang bei 80°. Wir behandelten unseren Alkohol (8) entsprechend. Ein Überschuß an Jodmethyl wurde allerdings vermieden, um die Bildung quatärer Verbindungen nach Möglichkeit zu verhindern. Der Inhalt des Rohres färbte sich jedoch dunkelrotbraun. Nach dem Versetzen des Rückstandes mit festem Alkali, wobei ein starker Geruch nach Methylamin auftrat, versuchten wir vergebens mit Chloroform bezw. Äther auszuschütteln oder zu perforieren. Die Schwerlöslichkeit, besser Unlöslichkeit des Körpers in den genannten Lösungsmitteln machte diese Art der Aufarbeitung unmöglich. Ein Pikrat war nicht zu erhalten. Das Verhalten der Imidazole läßt im allgemeinen eine erhebliche Beständigkeit ihres Ringsystemes erkennen. Sind indessen die Kohlenstoffatome mit Sauerstoff beladen oder ist ein Stickstoffatom durch Additionsreaktion in den fünfwertigen Zustand übergegangen, so finden leicht Spaltungen des Kernes statt. Hierbei treten unter gleichzeitiger Bildung von Ameisensäure beide Stickstoffatome in Form primärer Amine aus. Dies war uns aus den Arbeiten Pinners und seiner Schüler (l. c.) bekannt. In unserem Fall ist immerhin die Tatsache nicht von der Hand zu weisen, daß das gebildete N-Methylimidazol mit dem noch vorhandenen Jodmethyl unter Bildung quatärer Verbindungen weiter reagiert, wobei die Entstehung eines Produktes gemäß Formel 19 nach Pinner (l. c.) die größere Wahrscheinlichkeit für sich hätte:



Außerdem kann der bei dieser Reaktion entstehende Jodwasserstoff durch Reduktionswirkung Produkte entstehen lassen, die das Herausarbeiten der gewünschten Substanz erschweren. Wir änderten deshalb die Versuchsbedingungen sowohl hinsichtlich des Neutralisierungsmittels (Natriumalkoholat), als auch in Bezug auf Dauer und Temperatur. Der Ersatz des geschlossenen Rohres durch den Rückflußkühler war ohne Erfolg. Stets konnte am Ende der Einwirkung nur die Zersetzung der angewandten Substanz festgestellt werden. Etwa eingeschlossenes N-Methylderivat war weder durch Ausschütteln, noch durch Salzbildung zu isolieren.

Es bestand noch eine andere Möglichkeit, das Imidazol am Stickstoff zu methylieren. Der Imidwasserstoff der Glyoxaline, der nicht durch Alkyle, Aryle usw. ersetzt ist, besitzt so stark saure Eigenschaften, daß er gegen Metalle austauschbar ist. Diese Tatsache wurde durch die Untersuchungen Henrichs[1]) bestätigt. Es scheint ihm für ein negatives Radikal oder eine negative Atomgruppe charakteristisch zu sein, daß in ihr mehrwertige Atome gleicher oder verschiedener Art in mehrfacher Bindung miteinander verknüpft sind. Henrich glaubt erkannt zu haben, daß auch die enge Gruppierung der Atome C und N den negativen Charakter der Gruppe =C=N- bedingt. Scheinbar ist es für die Reaktionsfähigkeit der Imidgruppe gleichgültig, — höchstens besteht ein gradueller Unterschied, — ob sie mit dem C oder N der Gruppe =C=N- verbunden ist. Sowohl beim



Glyoxalin als auch beim Pyrazol

ist der mit + bezeichnete Wasserstoff durch Metalle vertretbar. Diese Eigenschaft machten wir uns zu Nutze. Das Silbersalz der freien Base mußte dann seinerseits mit Jodmethyl zu dem gewünschten N-Methylderivat führen. Eine Zersetzung des Glyoxalins in der oben beschriebenen Weise infolge Bildung quatärer Verbindungen erschien weniger wahrscheinlich. Auch dieser Weg, der an sich erfolgversprechend aussah, zeigte sich als praktisch

[1]) B. 32, 668; (1899).

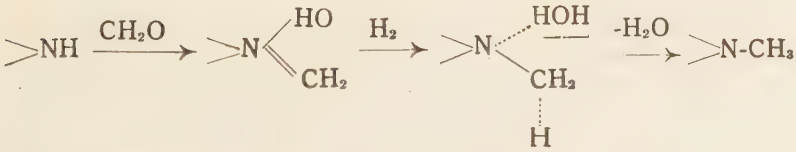
ungangbar. Einerseits ist die freie Base in reinem Zustand nur schwierig und in schlechter Ausbeute zu fassen, andrerseits fällt das Silbersalz als amorpher Niederschlag aus und ist nicht kristallisiert zu erhalten. Durch Licht und Luft wird das Salz sofort zersetzt.

In jüngster Zeit erschien eine Arbeit von Skita[1]), in der er die Methylierung der Imidogruppe im Ephedrin beschreibt. Bei Gegenwart von Formaldehyd unterwirft er dl-Ephedrin (20) der katalytischen Reduktion, um daraus das 1-Phenyl-2-dimethylamido-propanol i(dl-N-Methyl-Ephedrin) (21) herzustellen:

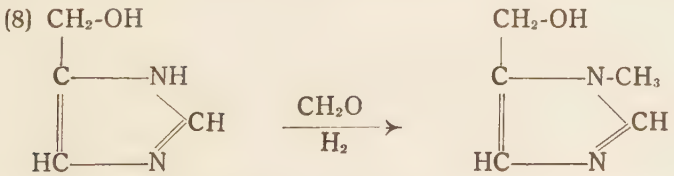
(20) C_6H_5-CH-(OH)-CH-(NH-CH_3)-CH_3 $\xrightarrow[H_2]{HCHO}$

(21) C_6H_5-CH-(OH)-CH-(N-$(CH_3)_2$)-CH_3

Als Katalysator bedient er sich einer kolloidalen Platinlösung, in die er unter 3 Atm. Überdruck Wasserstoff bis zur Sättigung einleitet. Darauf gibt er zu der Lösung, die in Bezug auf Platin einprozentig ist, dl-Ephedrin und die berechnete Menge Formaldehyd hinzu. Unter 3 Atm. Überdruck läßt er nun weiter Wasserstoff einwirken, bis nach etwa 2 Stunden die Reaktion beendet ist. Der Vorgang wäre folgendermaßen zu erklären:



Wir wandten zu diesen Versuchen Oxy-methyl-4(5)-imidazolhydrochlorid (8) an:



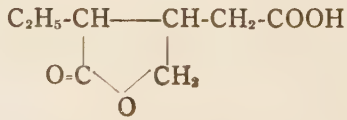
Nachdem die für den Katalysator berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war, setzten wir die Substanz und den Formaldehyd zu und schüttelten bei einer Atm. Überdruck fünf Stunden

[1]) B. 62, 1144; (1929).

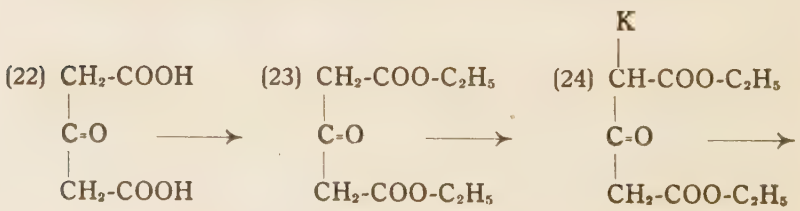
lang. Nach dieser Zeit versuchten wir mit Luftsauerstoff zu aktivieren. Jetzt fand eine Wasserstoffaufnahme statt. Es stellte sich aber bald heraus, daß nur die dem ungefähr eingelassenen Luftsauerstoff entsprechende Menge Wasserstoff verbraucht wurde. Darüber hinaus fand keine Aufnahme von Wasserstoff statt, sodaß bei unserm Körper der gewünschte Erfolg nicht eingetreten war. Da wir „Formalin-Schering" angewandt hatten, konnte hierin der Grund für das Versagen der Reaktion wohl kaum liegen. Eine Wertbestimmung des Formalins ergab 36,8% CH_2O.

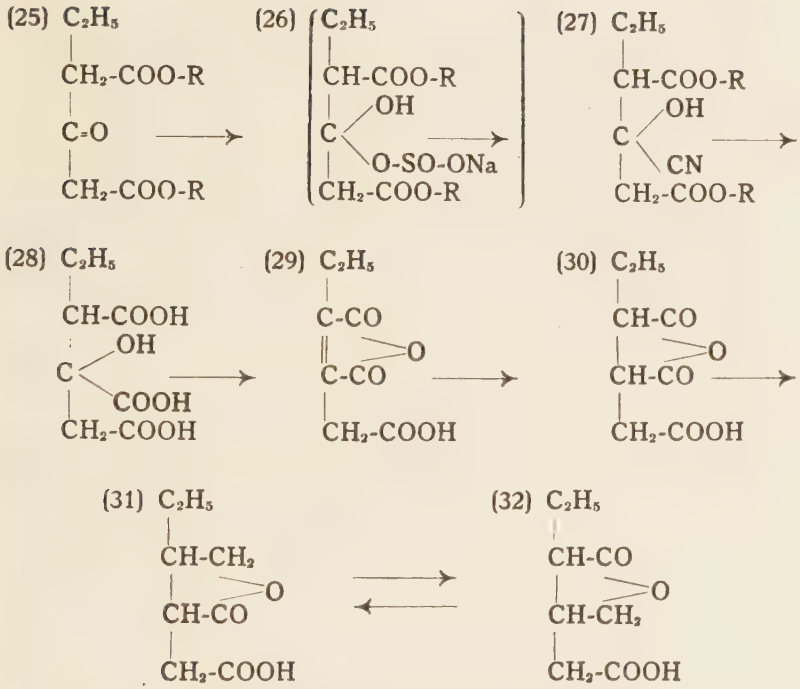
Wir gaben deshalb die Versuche auf, das Imidazol vor der Kuppelung mit dem „stickstoffreien" Rest zu methylieren und stellten aus dem Oxymethylimidazol (8) sowohl das Chlor-, als auch das Bromderivat (9) dar. Das Bromderivat, das wir seiner größeren Reaktionsfreudigkeit wegen gern zur Weiterarbeit benutzt hätten, war leider ungeeignet, da es sich als ein Kristallgemisch von Hydrobromid und Hydrochlorid herausstellte. Dadurch entstanden bei der Berechnung der Mengenverhältnisse Schwierigkeiten. Eine quantitative Bestimmung mit n/10 Silbernitratlösung konnte nicht durchgeführt werden. Infolge Bildung von Glyoxalinsilber war der Umschlag des Indikators (Kaliumchromat —Silberchromat) sehr verschwommen, trotz Pufferung der Lösung mit Calciumcarbonat.

Bevor wir daran gingen, den „stickstoffreien" Komplex des Pilocarpins herzustellen, wollten wir versuchen, die von Pinner und Jowett (l. c.) aufgefundene Homopilopsäure zu synthetisieren:



Als Ausgangsmaterial brauchten wir die Acetondicarbonsäure. Den Gedankengang möge die folgende Formelreihe erläutern:

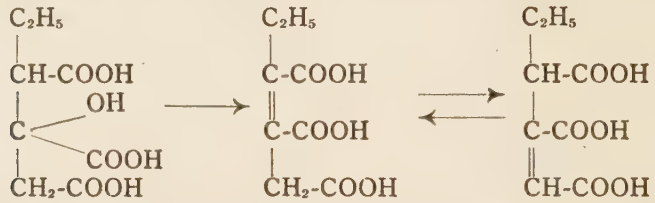




Die Acetondicarbonsäure (22) wurde mit Salzsäurealkohol esterifiziert (23), wobei unter nicht zu gelinden Bedingungen gearbeitet werden darf, da sonst in reichlicher Menge Estersäure entsteht, durch deren Zersetzung bei der Destillation Acetessigester gebildet wird. Entgegen anderen Angaben[1]) schieden wir den Ester aus der alkoholischen Lösung mit Eis ab, sättigten die verdünnt-alkoholische Lösung, die noch reichliche Mengen Ester enthält, mit Kochsalz und ätherten dann aus. Durch das Aussalzen mit Kochsalz vermieden wir, daß größere Mengen Äther und damit Ester in der alkoholisch-wässrigen Phase gelöst blieben. Ferner beobachteten wir, daß Calciumchlorid, das wir zur Entfernung der lezten Spuren Alkohols dem Ester zusezten, je nach seinem Feinheitsgrad in der Lage ist, größere Mengen Ester einzuschließen. Auf diese Weise gelang es uns, die Ausbeute um annähernd 20% zu erhöhen.

[1]) Willstätter, A, **422**, 1; (1921).

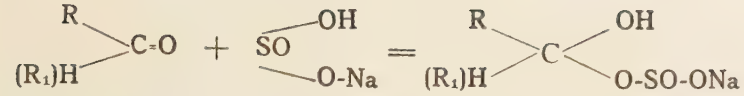
Die Wasserstoffatome der Methylengruppen des Acetondicarbonsäure-diäthylesters (23) sind dank der Nachbarschaft der elektronegativen Ester- und Ketogruppe durch Metall vertretbar. Über das Kaliumsalz (24) stellten wir mit Jodäthyl den α-Äthylacetondicarbonsäure-diäthylester (25) dar. Diesen Körper wollten wir durch die für Aldehyde und Ketone charakteristische Reaktion der Addition von Blausäure an die Carbonylgruppe in das Cyanhydrin (27) überführen, dessen Verseifung die entsprechende Oxysäure (28) liefern mußte. Daran anschließend beabsichtigten wir, die tertiäre Alkoholgruppe mit einem benachbarten Wasserstoffatom als Wasser zu eliminieren. Gleichzeitig mußte die Anhydridbildung zwischen der β- und γ-Carbonylgruppe bewirkt werden (29). Für die Kondensation bestehen an sich zwei Möglichkeiten:



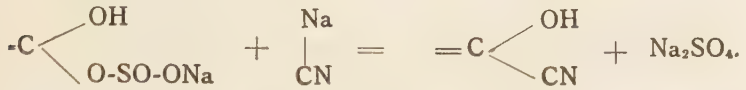
indem die Hydroxylgruppe entweder mit dem Wasserstoffatom der Methin- oder der Methylengruppe zusammentritt. Die Entscheidung wird wohl zu Gunsten des Methinwasserstoffes fallen, da das Wasserstoffatom der Methingruppe nicht mehr so fest am Kohlenstoff haftet, wie die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe. Eine Klärung dieses Vorganges ist aber nicht notwendig, da im Anschluß an diese Reaktion hydriert werden sollte. (30). Bei der nachfolgenden Reduktion einer der beiden Carbonylgruppen zur Methylengruppe durch Zink oder elektrochemische Reduktion an Bleikathoden, hofften wir zur Homopilopsäure (31) oder ihrem Isomeren (32) zu gelangen.

Bei der Darstellung des Cyanhydrins stießen wir auf Schwierigkeiten. Wir arbeiteten nach der Methode von Pechmanns[1]) bei der Synthese der Zitronensäure. Ein Cyanhydrin konnten wir nicht erhalten. Auch durch die verschiedenartigsten Abänderungen der Vorschrift erreichten wir das gewünschte Ziel nicht. Darum versuchten wir, über die Natriumbisulfit-Verbindung (26) zum Cyanhydrin zu gelangen. Diese Additionsreaktionen vollziehen sich in den meisten Fällen glatt:

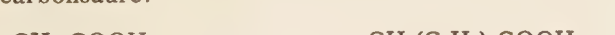
[1]) A. **261**, 162; (1890).



Für die Reindarstellung und den synthetischen Aufbau mancher Körper sind sie von großem Wert; denn das Additionsprodukt wird seinerseits leicht mit Cyaniden zu den gewünschten Cyanhydrinen umgesetzt:



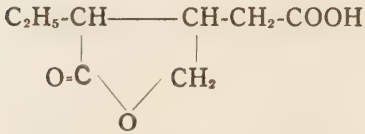
Eine Bisulfitverbindung war aber, selbst nach tagelangem Schütteln nicht zu erhalten. Die Gründe für den negativen Verlauf der Reaktion liegen nicht ohne weiteres zu Tage. Beiden Umsetzungen, sowohl der Anlagerung von Blausäure, als auch der Addition von Bisulfit, liegt ein ähnlicher Vorgang zu Grunde. Es findet Aufhebung der Doppelbindung zwischen Kohlenstoff und Wasserstoff statt, ein Vorgang, den man „Aufrichtung des Kohlenstoffatoms" genannt hat. Die Verbindungen der Aldehyde mit Blausäure oder Bisulfit sind leichter zu erhalten. Ihre Cyanhydrine sind beständig und meistens sogar destillierbar. Diese Verbindungsfähigkeit mit Blausäure oder Bisulfit ist dagegen bei den Ketonen keine allgemeine Eigenschaft mehr. Zu besonders leichter Aufnahme z. B. des Bisulfits scheinen die Körper geeignet zu sein, die eine CH_3-CO-Gruppe enthalten, also Methylketone, wenn auch die Reaktionsgeschwindigkeit bei ihnen schon geringer ist, als bei den Aldehyden. Die Cyanhydrine der Ketone sind weniger zugänglich, d. h. eine Isolierung und Destillation ist nur in einzelnen Fällen möglich, sodaß man gezwungen ist, das etwa gebildete Cyanhydrin sofort zu verseifen. Schließlich, mit steigendem Kohlenstoffgehalt schwindet bei den Ketonen allmählich die Fähigkeit zu Reaktionen dieser Art. Diese Tatsache konnte aber nicht der einzige Grund für das Versagen sein. Verläuft doch bei der Synthese der Zitronensäure die Cyanhydrinbildung noch ohne Schwierigkeiten. In unserm Fall handelt es sich um eine substituierte Acetondicarbonsäure:



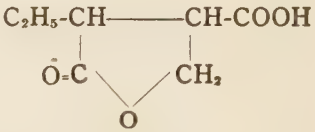
füglich dürfte man bei ihr ein ähnliches Verhalten, wie bei der Muttersubstanz erwarten. Es ist aber denkbar, daß durch das

Hinzutreten der Gruppe CH_3-CH_2- die Reaktion infolge sterischer Hinderung ausbleibt.

Da wir aus diesen Gründen die Synthese der Homopilopsäure ergebnislos abbrechen mußten, wollten wir versuchen, zu einem Homologen der Homopilopsäure, der Pilopsäure, zu gelangen:

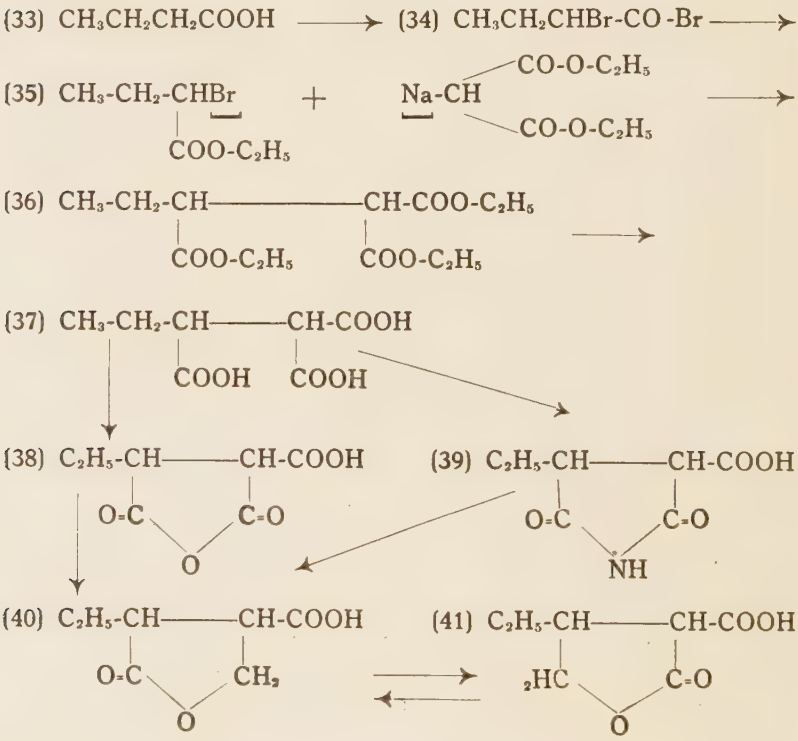


Homopilopsäure



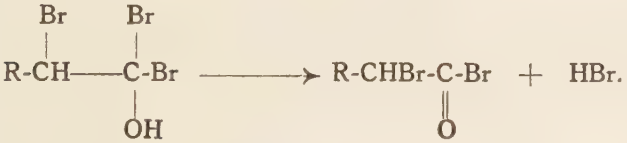
Pilopsäure.

Diese Säure ist, wie oben berichtet, auch bei dem oxydativen Abbau des Pilocarpins aufgefunden worden. Ausgehend von der n-Buttersäure lag unseren Arbeiten folgender Gedankengang zu Grunde:

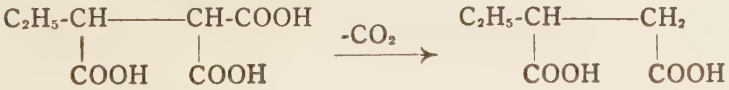


n-Buttersäure (33) bromierten wir nach der Volhardt'schen Methode[1]), die von Auwers[2]) modifiziert worden ist. Über das Bromid der Säure gelangten wir zum α-Bromfettsäurebromid (34). Der Vorgang spielt sich so ab, daß nach Bildung des Bromides die Ketogruppe mit einem α-ständigen Wasserstoffatom enolisiert:

An die entstandene Doppelbindung lagern sich zwei Atome Brom an. Daraufhin findet Abspaltung von Bromwasserstoff statt:



Nach Veresterung des Bromids (35) kuppelten wir mit Natriummalonester (36). Die Destillation des Kondensationsproduktes im Vakuum zwecks Reindarstellung war verlustreich. Erst nach mehrmaliger Rektifikation zeigte der Ester einen konstanten Kochpunkt. Wir verseiften ihn nach den Angaben Polkos[3]), und erhielten die freie Tricarbonsäure (37). n-Butan- α, α, β-tricarbonsäure ist nicht leicht in größerer Menge zu erhalten. Eine α-ständige Carboxylgruppe ist äußerst labil. Bei der Herstellung und Reinigung findet teilweise Abspaltung von Kohlensäure statt und Äthylbernsteinsäure resultiert:



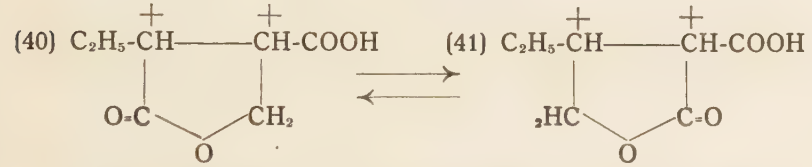
Zwecks Trennung dieser beiden Säuren ist der von Kohlensäureabspaltung begleitete Umweg über das Bariumsalz notwendig. Die Bariumsalze beider Säuren unterscheiden sich scharf durch ihre Löslichkeit in kaltem Wasser: das Bariumsalz der n-Butan- α, α, β-tricarbonsäure ist in Wasser praktisch unlöslich,

[1]) A. **242**, 141; (1887).
[2]) B. **24**, 2209; (1891).
[3]) A. **242**, 115; (1887).

während das Bariumsalz der Äthylbernsteinsäure besonders in kaltem Wasser leicht löslich ist.

Der Flüssigkeitspunkt der Tricarbonsäure lag bei 123°—124°, also höher, als ihn Polko (119°) angibt. Um sicher zu gehen, daß es sich bei der vorliegenden Substanz um die gewünschte Tricarbonsäure handelte, und nicht etwa um Halbester oder ähnliches, nahmen wir eine Äthoxylbestimmung nach Zeisel und eine Bariumbestimmung vor. Die Werte beider Bestimmungen gaben keinen genauen Aufschluß über die Zusammensetzung. Sie ließen aber die Vermutung zu, daß es sich bei der vorliegenden Substanz um Tricarbonsäure handelte, die mit geringen Mengen unverseiften Esters oder anhaftenden Lösungsmittels verunreinigt war. Wegen der äußerst labilen Struktur einer der beiden α-ständigen Carboxylgruppen, wagten wir nicht, die Säure im Trockenschrank bei 100° zu trocknen. Hierbei mußten wir befürchten, daß die Abspaltung einer Carboxylgruppe stattfinden würde. Es war uns zudem bekannt, daß die Tricarbonsäure für sich erhitzt oder destilliert zur Gewinnung der Äthylbernsteinsäure dienen kann. Diese Eigenschaft der Säure machten wir uns zu einer Diagnostizierung zu Nutze. Eine Probe der Substanz brachten wir in ein Probierrohr und erhitzten im Metallbad vorsichtig auf 170°—180°. Deutlich konnten wir hierbei eine Kohlensäureabspaltung beobachten und nachweisen. Der Rückstand erstarrte beim Erkalten. Wir lösten ihn in Äther und fällten mit Petroläther eine Substanz aus, die nach dem Trocknen den Flüssigkeitspunkt 97°—98° (statt 98° Äthylbernsteinsäure aufwies. Wir konnten also die vorliegende Substanz mit Sicherheit als Äthylbernsteinsäure ansprechen. Daraufhin versuchten wir doch unsere Säure zwei Stunden lang im Trockenschrank bei 100° zu trocknen bezw. von etwa anhaftendem Lösungsmittel zu befreien. Der Flüssigkeitspunkt zeigte gegenüber früheren Untersuchungen eine auffallende Erhöhung. Bei 150° beobachteten wir ein Sintern der Substanz. Mit 151°—152° war der Flüssigkeitspunkt erreicht. Bei 152° beobachteten wir außerdem eine Gasentwicklung. (CO_2). Die Angaben über den Flüssigkeitspunkt dieser Säure sind in der Literatur ziemlich mannigfach. Man findet Daten von 119°, 128°, 137,5°. Unsere Feststellung bei 151°—152° dürfte den Tatsachen entsprechen. Nach den von uns ausgeführten Analysen muß es sich um reine n-Butan-α, α, β-tricarbonsäure handeln. Die Äthoxylbestimmung nach Zeisel verlief jetzt negativ. Eine Bariumbestimmung, Titration und Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung der Substanz ergaben brauchbare Werte.

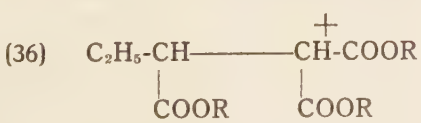
Aus der so erhaltenen Säure wollten wir das Anhydrid (38) oder Imid (39) dieser Säure herstellen. Anschließend daran sollte die Reduktion einer der beiden Carbonylgruppen durchgeführt werden, was sich wahrscheinlich nach den Angaben der Literatur beim Imid in einer etwas besseren Ausbeute durchführen lassen würde, als beim Anhydrid[1]). Das vorliegende Lakton (40, 41) wäre seinerseits ein Gemisch von acht Isomeren. Es liegen zwei optisch-aktive Kohlenstoffatome (+) vor. Außerdem kann die Reduktion der Carbonylgruppe zur Methylengruppe einmal an der, der Äthylgruppe benachbarten, einmal an der, der Carboxylgruppe benachbarten Carbonylgruppe stattfinden:



Es wäre nun unsere Aufgabe gewesen, diese acht Isomeren von einander zu trennen. Die Gewinnung der freien Tricarbonsäure einerseits und die Reduktion der Carbonylgruppe andrerseits sind so verlustreich, daß wir die Versuche, eine größere Menge zwecks Trennung und Charakterisierung der acht Isomeren herzustellen, aufgeben mußten.

Da die Synthese der Pilopsäure auf dem oben beschriebenen Wege ziemlich aussichtslos war, schien es uns doch interessant zu sein, den n-Butan-α,α,β-tricarbonsäureester, der schon von der letzten Versuchsreihe her vorhanden war, auch als Ausgangsmaterial für folgende Reaktionen anzuwenden.

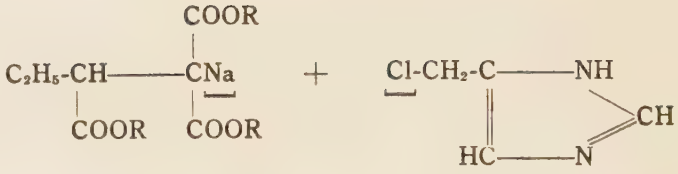
n-Butan-α,α,β-tricarbonsäureester (36) besitzt dank seiner Malonesterkonfiguration noch ein durch Metall vertretbares Wasserstoffatom (+):



Das Natiumderivat kuppelten wir mit dem oben beschriebenen Chlor-methyl-4 (5) -imidazol-hydrochlorid:

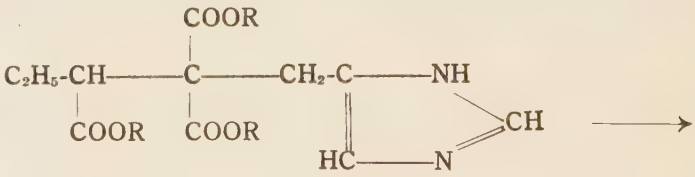
[1]) Houben, II, 294; III. Aufl.

(42)

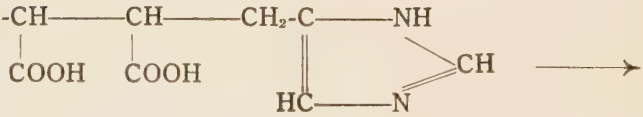


Der Weiterarbeit lag folgende Überlegung zu Grunde:

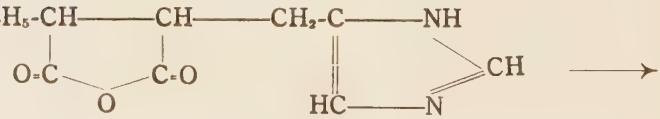
(43)



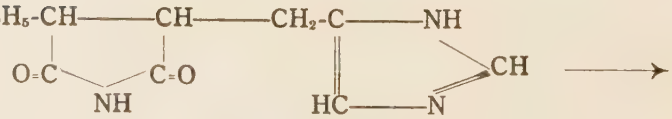
(44)



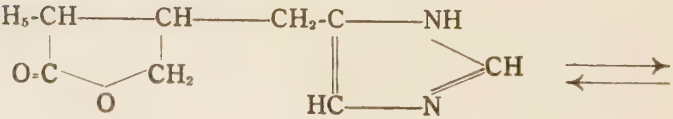
(45)



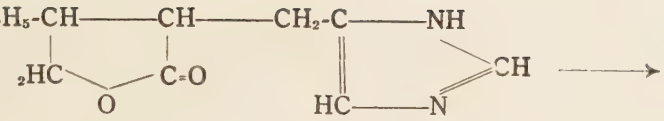
(46)



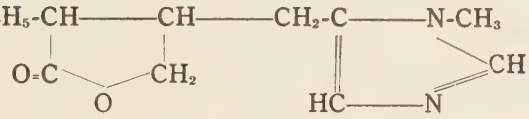
(47)



(48)

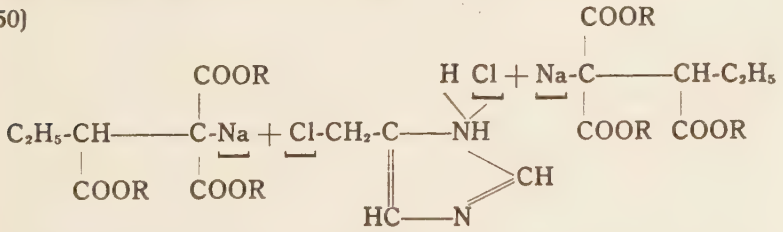


(49)



Die Bildung des Kondensationsproduktes (43) in absolut-alkoholischer Lösung schien ziemlich glatt von statten gegangen zu sein, da die abgeschiedene Menge Kochsalz der berechneten etwa entsprach. Im übrigen sind wir bei der Ausführung der Kuppelungsreaktion den Angaben Pymans[1]) gefolgt, der in diesen Fällen nicht erst die freie Base herstellt, sondern auf ein Mol Imidazol-Hydroclorid zwei Mol Natriumderivat des n-Butan- α, α, β -tricarbonsäureesters einwirken läßt. Bei dieser Versuchsanordnung wird die verlustreiche Reindarstellung der freien Base vermieden. Ein Mol Natriumderivat des n-Butan- α, α, β -tricarbonsäureesters kuppelt hierbei mit einem Mol des Imidazol-Hydrochlorids, während das zweite Mol des Natriumderivates mit der Salzsäure des Hydrochlorids einerseits Ester zurückbildet, andrerseits durch die Herausnahme des Chlors die Base in Freiheit setzt:

(50)

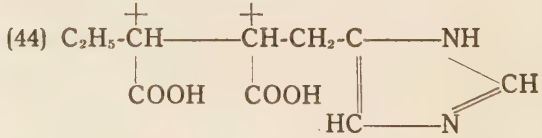


Sie stellt nach dem Einengen im Vakuum bei 40—50° eine ölige Flüssigkeit dar. Versuche, sie zu destillieren, scheiterten. Selbst bei der Destillation im Hochvakuum (circa $^1/_{100}$ mm Druck) konnte kein Resultat erzielt werden. Die Substanz qualmte stark und gleichzeitig sank der Druck in der Apparatur auf ungefähr

[1]) Chem. Soc. **101**, 530; (1912).

70 mm. Dies ließ auf eine Zersetzung schließen. Salze waren nicht zu erhalten. Sie sezten sich in öligen Tröpfchen ab, um allmählich zu verharzen. Nur das Pikrolonat konnte unter Beobachtung großer Vorsichtsmaßregeln erhalten werden als amorpher, nicht umlösbarer Niederschlag. Es verschmierte schon bei gelindem Erwärmen.

Zur Verseifung und Abspaltung einer α-Carboxylgruppe erhitzten wir längere Zeit mit konzentrierter Salzsäure am Rückflußkühler. Das Reaktionsprodukt (44) war schwach gelb gefärbt und stellte eine firnißartige, zähe Masse dar, von außerordentlich hygroskopischen Eigenschaften. Diesem Umstand ist es u. a. zuzuschreiben, daß sich keine Salze darstellen ließen, selbst Platinchlorid-Chlorwasserstoffsäure und Pikrolonsäure versagten hier. Sowohl die Salze, als auch das Hydrochlorid der Säure, die wir aus Äther in schönen, weißen Flocken ausfällen konnten, zerflossen an der Luft unter Verfärbungen, wenn wir sie vom Lösungsmittel trennen wollten. Der tiefere Grund für die geringe Kristallisationsfreudigkeit dieses Körpers ist aber wohl durch seine Struktur begründet:



Infolge der beiden optisch aktiven Kohlenstoffatome liegt ein Razemkörper vor, aus dem vier optisch aktive Säuren erhalten werden könnten. Für die Weiterarbeit wäre es daher von großem Wert, eine Spaltung der Isomeren zu versuchen. Zwar darf von den einzelnen Isomeren auch kein allzu großes Kristallisationsvermögen erwartet werden, da sie als Homologe des Pilocarpins dessen physikalische Eigenschaften bis zu einem gewissen Grade aufweisen werden. Pilocarpin selbst ist bekanntlich stark hygroskopisch und kristallisiert schlecht. Den Versuchen, die Isomeren zu spalten, werden sich aber auch insofern Schwierigkeiten entgegenstellen, als ein Hantieren mit diesen Körpern der ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse wegen, — es kommt nur Wasser und Alkohol in Frage —, wenig Erfolg versprechend ist.

Auf Grund dieser Überlegungen schien es uns ratsam zu sein, die Rohsäure zur Weiterverarbeitung zu verwenden. Wir beabsichtigten, das Anhydrid (45), welches sich bei disubstituierten

Bernsteinsäuren leicht bildet, herzustellen und in ihm eine Carbonylgruppe zum Lakton (47, 48) zu reduzieren. Da aber die Angaben in der Literatur nur außerordentlich dürftige Ausbeuten erhoffen lassen, wollten wir analog der Reduktion des Phthalsäureanhydrids (über das Phthalimid) verfahren[1]). Bei dieser Arbeitsweise soll die Ausbeute bei der Reduktion etwas besser sein. Zwecks Darstellung des Imids (46) lösten wir die Säure in starkem Ammoniak und verdampften die Lösung im Vakuum bei 40°—50° zur Trockne. Der Rückstand (Ammoniumsalz) war verharzt und erwies sich als ungeeignet zur weiteren Verarbeitung. Bei der anschließenden Reduktion wäre die Zahl der Isomeren um zwei Möglichkeiten erweitert worden. Jetzt endlich hätte noch die Methylierung des Glyoxalinringes am Stickstoff bewirkt werden müssen. Dadurch würde sich zwischen dem 4- oder 5-Glyoxalinsubstituenten unterscheiden lassen. Da jede der dann vorliegenden Verbindungen ein Razemkörper ist, müßte er in seine optischen Antipoden gespalten werden. Auf diese Weise hätten wir sechzehn Isomere des Pilocarpins erhalten müssen.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Acetondicarbonsäure.

Käufliche Zitronensäure wird in einer geräumigen Porzellanschale im Sandbade erhitzt, um sie wasserfrei zu erhalten. Während des Umrührens hat man darauf zu achten, daß die Temperatur der geschmolzenen Säure 140°—150° nicht übersteigt. Nach zwei bis drei Stunden ist der Vorgang beendet. Die erstarrte Masse wird nach dem Erkalten möglichst fein gepulvert und im Exsiccator aufbewahrt. Zur Darstellung der Acetondicarbonsäure wurde von Pechmanns[2]) Vorschrift in einigen Punkten modifiziert. Je 250,0 wasserfreie Zitronensäure werden in einen drei bis vier Liter großen Jenaer Rundkolben gegeben und portionsweise mit 500,0 konzentrierter Schwefelsäure, die 20% Anhydrid enthält, unter ständigem Umschwenken übergossen. Die Reaktion setzt mit lebhaftem Aufschäumen ein und ist mit starker Wärmeentwicklung verbunden. Der Kolben wird, nachdem alle Schwefel-

[1]) Houben, II, III. Aufl.
[2]) A. **261**, 155, (1890).

säure zugegeben ist, mit einem durchbohrten Stopfen verschlossen, durch den ein etwa 8 cm langes Rohr 5 mm lichter Weite hindurchführt. Wenn nach einigen Minuten die Kohlenoxydentwicklung gleichmäßig geworden ist, wird das entweichende Gas angezündet. Es ist unratsam, das Kohlenoxyd zu früh zu entzünden, da infolge der noch ungleichmäßigen Entwicklung das Flämmchen zurückschlagen und das Luft-Kohlenoxydgemisch zu unliebsamer Explosion bringen kann. Die Umsetzung ist nach etwa 20 Minuten beendet. Das dickflüssige Reaktionsprodukt wird auf etwa 0° abgekühlt und langsam unter Umrühren auf 300,0 zerstoßenes Eis gegossen, das sich in einem mit Kältemischung gekühlten Stutzen befindet. Man muß darauf achten, daß die Temperatur im Stutzen 5°—8° nicht übersteigt, da sonst die Ausbeute infolge Zersetzung beeinträchtigt wird. Ist die Temperatur tief genug, so entsteht fast augenblicklich ein schwach gelblich gefärbter Kristallbrei. Der Stutzen bleibt noch zwei bis drei Stunden in der Kältemischung stehen. Danach wird der Niederschlag auf Baumwollflanell scharf abgesaugt. Die Ausbeute an fast farbloser, noch schwefelsäurehaltiger Acetondicarbonsäure beträgt 140—170,0.

Darstellung des Diisonitrosoacetons.

Nach der Vorschrift Kalischers[1]) und von Pechmanns[2]) wird die rohe Acetondicarbonsäure, die gegen 80% Reinsubstanz enthält, zur Umsetzung mit Natriumnitrit benutzt. Zweckmäßig hängt man den Kolben mit der Lösung in eine Kältemischung und läßt, nachdem die Temperatur auf etwa 0° gesunken ist, unter Umrühren tropfenweise Natriumnitritlösung zufließen. Die Reaktion geht unter stürmischer Gasentwicklung vor sich. Wenn die berechnete Menge Nitrit zugegeben ist, saugt man den entstandenen Niederschlag schnell ab, wäscht ihn mit Eiswasser, um gebildetes Natriumsulfat zu lösen, und benutzt ihn sofort seiner leichten Zersetzbarkeit wegen zur

Darstellung des Diaminoacetons.

Die Reduktion wird nach Kalischer[3]) mit Zinn und Salzsäure in einer Kältemischung unter Umrühren durchgeführt. Nach Been-

[1]) B. 28, 1519, (1895).
[2]) B. 19, 2465, (1886).
[3]) B. 28, 1819, (1895).

digung der Umsetzung läßt man das Reaktionsprodukt bis zum anderen Tage in der Kältemischung stehen, saugt den gebildeten Niederschlag ab und wäscht mit konzentrierter Salzsäure nach. Aus der Mutterlauge können durch Aufbewahren im Eisschrank noch nennenswerte Mengen Zinndoppelsalz gewonnen werden. Das Salz wird mit Schwefelwasserstoff zersetzt und die Lösung im Vakuum bei 40°—50° zur Trockne verdampft. Der Rückstand besteht aus einer blaßgelben Kristallkruste. Aus der schwach salzsauren Lösung können farblose, schön ausgebildete Kristalle des Dihydrochlorids gewonnen werden. Eine Reinigung der ganzen Substanzmenge ist nicht empfehlenswert, da sie sehr verlustreich ist.

Darstellung des 2-Thio-4(5)-amino-methyl-imidazols.

Zu einer heißen Lösung von 30,0 Kaliumrhodanid in 50 cm² Wasser werden 50,0 Diaminoaceton-dihydrochlorid gegeben und die Lösung auf dem kochenden Wasserbad erhitzt[1]). Die zuerst klare Lösung färbt sich bald mehr oder weniger dunkelrotbraun und beginnt nach etwa 10 Minuten Kristalle abzuscheiden. Nach ungefähr zwei Stunden ist die Kristallabscheidung beendet. Wenn sich die Lösung abgekühlt hat, saugt man die Kristalle ab. (Mutterlauge I). Sie werden mit 75 cm² Wasser gekocht, wobei bis auf einen kleinen Anteil Lösung erfolgt, bei dem es sich um 2-Thio-4(5)-Thiocarbamido-Methyl-Imidazol handelt. Dieser Körper wird aus heißem Wasser umkristallisiert und in fast reinweißen Kristallen erhalten. (Fp. 232°—233° unter Zersetzung). Das Filtrat wird mit einer Lösung von 21,0 wasserfreiem Kaliumkarbonat in 75 cm² Wasser versetzt, etwa auf die Hälfte des Volumens eingeengt und zur Kristallisation beiseite gestellt, Die von den Kristallen (Fp. 187°—188° unter Zersetzung) getrennte Mutterlauge wird mit der Mutterlauge I vereinigt und die Lösung zur weiteren Gewinnung von Kristallen ein wenig eingeengt. Schließlich wird sie im Vakuum bei 40°—50° zur Trockne verdampft. Den Rückstand extrahiert man mit absolutem Alkohol. Nach dem Verdampfen der alkoholischen Lösung im Vakuum resultiert ein braunes Öl, aus dem sich nach dem Versetzen mit wenig Wasser Kristalle von 2-Thio-4(5)-Aminomethyl-Imidazol ausscheiden. Die Gewinnung ist langwierig und teilweise verlustreich, da die

[1]) Pyman, Chem. Soc. 99, 668, (1911).

Mutterlaugen leicht verharzen oder andere Zersetzungserscheinungen zeigen. (NH_3-Abspaltung). Die Gesamtausbeute beträgt etwa 60% der Theorie. Die freie Base kristallisiert aus Wasser oder Alkohol. Sie ist schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser löslich, eine Eigenschaft, die vorteilhaft zur Reinigung benutzt wird. (Fp. 187°—188° unter Zersetzung).

Darstellung des Oxymethyl-4 (5) -Imidazols.

Je 15,0 des rohen 2-Thio-4(5)-aminomethyl-imidazols[1]) werden allmählich (20 Minuten) in 300 cm² einer schwach siedenden 10%igen Salpetersäure eingetragen. Mit einem neuen Zusatz wird jedesmal so lange gewartet, bis die heftige Gasentwicklung aufgehört hat. Nachdem alle Substanz zugegeben ist, wird die schwach gelb gefärbte Lösung noch 10 Minuten lang gekocht, um die Umsetzung zu vervollständigen. Die erkaltete Lösung wird mit 10%iger Natronlauge neutralisiert und mit einer Lösung von 26,6 Pikrinsäure in 600 cm² siedenden Wassers versetzt. Beim Abkühlen scheidet sich das Pikrat des Oxymethyl-4(5)-imidazols in schönen, schuppigen Kristallen aus. Durch Konzentration der Lösung können weitere Mengen Pikrat erhalten werden. Es wird durch Umlösen aus heißem Wasser gereinigt. Die Ausbeute beträgt etwa 70% der Theorie, berechnet auf 2-Thio-4(5)-aminomethyl-imidazol. (Fp. 207° unter Zersetzung).

Zur Abscheidung der freien Base, bezw. ihres Hydrochlorids wird das Pikrat mit überschüssiger Salzsäure zersetzt und die Pikrinsäure ausgeäthert. Die salzsaure Lösung wird im Vakuum bei 40°—50° zur Trockne verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert. Das salzsaure Salz scheidet sich nach einiger Zeit in schön ausgebildeten Kristallen ab, die bei 100° im Trockenschrank getrocknet werden. Da der Körper sehr hygroskopisch ist, empfiehlt es sich, ihn in der Pistole (über siedendem Benzol) im Vakuum bei Gegenwart von Phosphorpentoxyd noch einmal energisch nachzutrocknen. Fp. 107°—108°, bei 104°—105° sintert die Substanz. Zur Gewinnung der freien Base aus dem Hydrochlorid wird ein Teil des salzsauren Salzes mit der berechneten Menge wasserfreien Kaliumkarbonats bezw. Natriumäthylats versetzt, die Lösung im Vakuum bei 40°—50° zur Trockne verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die freie Base besitzt nur sehr geringe Kristallisationsfreudigkeit,

[1]) Pyman, Chem. Soc. 99, 668, (1911).

wodurch sich die Gewinnung relativ verlustreich gestaltet. Die Base ist sehr hygroskopisch und nur in Wasser oder in Alkohol löslich. In fast allen anderen organischen Lösungsmitteln ist sie praktisch unlöslich. (Fp. 92°—94°).

Versuche zur Darstellung des 1-N-methyl-4(5)-oxymethyl-imidazols.

a) Versuche mit Methylsenföl.

10,0 Diaminoaceton-dihydrochlorid werden in einem Rundkölbchen mit einer ätherischen Lösung von 4,5 Methylsenföl versetzt und vorsichtig auf etwa 25°—30° erwärmt. Eine Einwirkung konnte nicht beobachtet werden. Nach langsamem Verdampfen des Äthers wurde noch 1,0 Methylsenföl hinzugegeben, da dieser Körper bekanntlich sehr leicht flüchtig ist, und von Neuem erst schwach, dann stärker erwärmt. Deutlich konnte eine Zersetzung beobachtet werden.

Es sollte nun versucht werden, Diaminoacton-dihydrochlorid „in statu nascendi" mit dem Senföl zur Reaktion zu bringen. Zu diesem Zweck wurde eine Lösung von 5,0 Diaminoaceton-dihydrochlorid in wenig Wasser mit einer Lösung von 2,5 Senföl in Äther versetzt, einige Mal durchgeschüttelt und schließlich unter Umschwenken mit der berechneten Menge wasserfreien Natriumkarbonats versetzt, indem stets nur eine kleine Menge des Karbonates zugegeben wurde. Aber auch diese Versuchsanordnung erwies sich als unzulänglich. Das in Freiheit gesetzte Diaminoaceton-dihydrochlorid zersetzte sich sofort unter starker Verfärbung.

b) Versuche mit Jodmethyl.

2,0 Oxymethyl-4(5)-imidazol werden mit einer absolut methylalkoholischen Lösung von 1 Mol Natriummethylat versetzt und am Rückflußkühler einige Zeit erhitzt; dann werden 2,5 Jodmethyl hinzugegeben. Nachdem das Gemisch einige Zeit gesiedet hat, wird zur Bindung des Jodwasserstoffes ein zweites Mol Natriummethylat hinzugefügt. Daraufhin läßt man die Lösung etwa zwei Stunden lang kochen. Die erkaltete Lösung wird vom Niederschlag getrennt und vorsichtig im Vakuum eingeengt. Hierbei bräunt sie sich stark und läßt den Geruch von Methylamin erken-

nen. Der Rückstand wird mit wenigen Tropfen Wasser und festem Alkali zersetzt. Es konnte aber kein N-Methylderivat erhalten werden. Eine Extraktion oder Perforation des Rückstandes mit Chloroform oder Äther war erfolglos.

Bei einem anderen Versuch wurde nach den Angaben von E. Fischer[1]), die er bei der Methylierung des Chlorxanthins macht, verfahren. 0,5 Oxymethyl-4 (5) -imidazol werden mit 0,17 Natriumhydroxyd in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit 0,52 Jodmethyl versetzt. Im geschlossenen Rohr wird unter häufigem Umschwenken auf 80°—100° zwei Stunden lang erhitzt. Eine Abscheidung organischer Kristalle konnte nicht beobachtet werden. Die filtrierte Lösung wurde vorsichtig im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert, wieder im Vakuum eingeengt und schließlich mit festem Ätznatron und wenig Wasser versetzt. Der Geruch nach Methylamin zeigte unverkennbar auch dieses Mal eine Zersetzung an. Es wurde der vergebliche Versuch gemacht, das N-Methylderivat durch Perforation mit Chloroform oder Äther von den Zersetzungsprodukten zu trennen. Ein Pikrat war nicht zu erhalten.

Als Neutralisierungsmittel wurde beim nächsten Versuch Natriummethylat angewandt und statt des geschlossenen Rohres der Rückflußkühler gewählt. Nach dem Zusatz des Natriumalkoholats zur alkoholischen Lösung des Imidazol wurde der Ansatz für kurze Zeit auf dem Wasserbade erhitzt, darauf die ätherische Lösung von 1 Mol Jodmethyl hinzu gefügt und wieder für einige Zeit erwärmt. Dann wurde das Gemisch im verschlossenen Gefäß über Nacht stehen gelassen, und die Aufarbeitung unter denselben Vorsichtsmaßregeln vorgenommen, wie oben beschrieben. Es konnte aber nur der negative Verlauf der Reaktion, bezw. die Zersetzung der angewandten Substanz beobachtet werden.

c) Versuche mit dem Silbersalz des Oxymethyl-4 (5) -imidazols.

Zwecks Abscheidung der freien Base aus ihrem Hydrochlorid wird die absolut alkoholische Lösung der Base mit der berechneten Menge Natriumäthylat versetzt und nach kurzem Erwärmen vom ausgeschiedenen Kochsalz getrennt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne verdampft. Um die letzten Spuren Natriumchlorid zurückzubehalten, löst man die Base vorsichtig in kaltem,

[1]) B. **30**, 2237, (1897).

absoluten Alkohol. Aus dieser Lösung scheidet sich die Base langsam in Form kleiner Nädelchen ab. (Fp. 92°—94°). Die Ausbeute ist sehr schlecht. Aus der wässrigen Lösung fällt man mit Silbernitrat in neutraler Lösung das Silbersalz aus. Dieser Körper kann nur als flockiger, amorpher Niederschlag erhalten werden. Eine Reinigung erweist sich als unmöglich, da sich das Salz am Licht und an der Luft unter starker Verfärbung zersetzt und verschmiert. Eine Umsetzung mit Jodmethyl konnte in Folge dessen nicht versucht werden.

d) Versuch zur Methylierung der Imidogruppe.

Nach der von Skita[1]) angegebenen Methode wird eine kolloidale Platinlösung hergestellt, die in Bezug auf Platin 1%ig ist. Darauf leitet man unter einer Atm. Überdruck Wasserstoff ein. Nach etwa 30 Minuten ist der Katalysator gesättigt. 50 cm² dieser kolloidalen Platinlösung werden mit 6,7 Oxymethyl-imidazoldihydrochlorid, 17 cm² 40%igem Formaldehyd und 0,85 cm² konzentrierter Salzsäure versetzt. Unter ständigem Schütteln bei einer Atm. Überdruck wird Wasserstoff in die Apparatur eingepreßt. Nach 5 Stunden war noch keine Wasserstoffaufnahme erfolgt. Es wurde versucht, mit Luftsauerstoff zu aktivieren. Die jetzt eintretende Wasserstoffaufnahme ließ aber bald erkennen, daß nur die für den eingelassenen Luftsauerstoff erforderliche Menge Wasserstoff verbraucht worden war. Eine Methylierung der vorliegenden Substanz konnte also auch auf diesem Wege nicht erreicht werden. Durch Zersetzen der Lösung mit konzentrierter Salzsäure konnte das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Darstellung des Brom-methyl-4 (5) -imidazols.

16,2 Phosphorpentabromid werden in einen Rundkolben mit aufgeschliffenem Kühlrohr gebracht[2]). Unter Umschwenken und Schütteln wird in kurzer Zeit 5,0 fein verriebenes Oxymethyl-4(5)-imidazol hinzugegeben. Unter starker Rauch- und Wärmeentwicklung tritt gegenseitige Lösung ein. Nach wenigen Minuten wird die Masse dickflüssig und dann fest. Um die letzten Anteile Phosphorpentabromid zur Reaktion zu bringen, wird mit 10 cm² Chloroform versetzt, gut durchgeschüttelt und unter wiederholtem Umschütteln etwa eine Stunde am Rückflußkühler auf dem Was-

[1]) B. **62**, 1144 (1929).
[2]) Pyman, Chem. Soc. **99**, 668, (1911).

serbad im Sieden erhalten. Um das Bromid von den Nebenprodukten möglichst zu trennen (Bromwasserstoff, Phosphoroxybromid u. a.), wird das Chloroform im Vakuum abgezogen und schließlich an der Wasserstrahlpumpe noch einige Zeit erhitzt. Der Rückstand wird in etwa 10 cm² heißem, absoluten Alkohol gelöst, mit geglühter Tierkohle zwecks Reinigung aufgekocht und nach dem Filtrieren zur Kristallisation bei Seite gestellt. Das Brommethyl-4(5)-imidazol erhält man in schönen, derben Kristallen. (Fp. 167°—168°). Da das Hydrochlorid zur Darstellung benutzt worden war, enthielt das Reaktionsprodukt wechselnde Menge Chlorwasserstoff. Eine Titration mit n/10 Silbernitratlösung und Kaliumchromat als Indikator lieferte keine brauchbaren Werte, da das gleichzeitig hierbei entstehende Imidazolsilber den Umschlag nicht deutlich erkennen ließ. Ein Zusatz von Calciumkarbonat als Puffer zur Lösung hatte keinen Erfolg. Das Bromderivat war deshalb zur Weiterverarbeitung ungeeignet, da bei seiner ungeklärten Zusammensetzung Schwierigkeiten bei der Berechnung der Mengenverhältnisse auftreten mußten.

Darstellung des Chlormethyl-4(5)-imidazols.

Bei der Gewinnung des Chlorderivates[1]) verfährt man analog den im vorangegangenen Abschnitt beim Bromderivat gemachten Angaben. 23,5 Phosphorpentachlorid werden mit 15,0 Oxymethyl-4(5)-imidazol umgesetzt. Das entstandene Produkt wird in 25 cm² heißem, absoluten Alkohol gelöst, mit geglühter Tierkohle am Rückflußkühler gekocht und nach der Filtration zur Kristallisation bei Seite gestellt. Das Salz kristallisiert gut. Leider ist es, wie alle Körper dieser Klasse, sehr hygroskopisch. Sein Flüssigkeitspunkt wurde entgegen anderen Angaben (140°—142°) in jedem Falle bei 144°—145° bestimmt. Die Ausbeute betrug etwa 85% der Theorie. Lezte Anteile an Chlorderivat konnten noch dadurch erhalten werden, daß man die Mutterlaugen in einen Vakuumexsiccator einstellte.

Darstellung des Acetondicarbonsäurediäthylesters.

Die Esterifizierung der Acetondicarbonsäure wird mit Salzsäurealkohol bewerkstelligt[2]), den man dadurch erhält, daß man

[1]) Pyman, Chem. Soc. 99, 668, (1911).
[2]) Willstätter, A. 422, 1, (1921).

eisgekühlten, absoluten Alkohol mit Salzsäuregas sättigt. Je 50,0 rohe Acetondicarbonsäure werden mit dem doppelten Volumen Salzsäurealkohol versetzt und zur Umsetzung 48 Stunden in den Eisschrank gestellt. Nach dieser Zeit ist die Säure fast vollständig gelöst. Zur Beendigung der Reaktion erwärmt man den Ansatz für etwa eine Stunde auf 60°—80°. Die abgekühlte Lösung wird in einen geräumigen Scheidetrichter gegeben und zur Abscheidung des Esters mit einer größeren Menge kleiner Eisstückchen versetzt. Der Ester scheidet sich nach einiger Zeit sehr schön als hellgelbes Öl ab. Wenn auf erneuten Eiszusatz keine Esterabscheidung mehr beobachtet werden kann, werden die beiden Schichten getrennt, und die wässrige Phase mit Kochsalz gesättigt. Daraufhin wird mit Äther zur Gewinnung der letzten Esteranteile sechs bis sieben Mal ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden auf ein handliches Volumen eingeengt, mit dem zuerst gewonnenen Ester vereinigt und zur Entfernung des Alkohols mit wasserfreiem Calciumchlorid versetzt. Am andern Tage wird der Ester weiter gereinigt, nachdem zuvor das Chlorcalcium gut ausgezogen ist, da es leicht größere Mengen Ester einschließt. Der Rohester wird dreimal mit kleinen Mengen Wasser und zweimal mit etwas verdünnter Natriumkarbonatlösung durchgeschüttelt. Hierbei tritt eine rotbraune Färbung auf, die durch Schütteln mit kleinen Mengen verdünnter Schwefelsäure entfernt werden kann. Zum Schluß wird noch einige Male mit etwas Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen über entwässertem Natriumsulfat destilliert man den Ester im Vakuum. (Kp. 138°, p = 12 mm).

Darstellung des Monokaliumsalzes des Acetondicarbonsäure-diäthylesters.

Acetondicarbonsäureester wird in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit der äquimolekularen Menge alkoholischer Kalilauge versetzt. Die Reaktion geht unter Wärmeentbindung vor sich und wird durch Einstellen des Kolbens in kaltes Wasser gemäßigt. Die Lösung erstarrt bald zu einem weißen Kristallkuchen, der nach Verlauf einer Stunde abgesaugt wird. Durch Auswaschen mit absolutem Alkohol und Äther erhält man blendend weiße Nadeln der Monokaliumverbindung, deren Gewicht ungefähr dem des angewandten Esters entspricht.

Darstellung des α-Äthyl-acetondicarbonsäure-diäthylesters.

Zwecks Gewinnung des substituierten Acetondicarbonsäureesters[1]) wird die im vorigen Abschnitt beschriebene Kaliumverbindung mit etwa der vierfachen Menge absoluten Alkohols angeschwämmt und mit überschüssigem Jodäthyl versetzt. Der Ansatz wird auf dem Wasserbad bis zum Eintritt neutraler Reaktion gekocht, was nach etwa vier Stunden der Fall ist. Nach Entfernung des ausgeschiedenen Jodkaliums und des Alkohols wird der Ester gewaschen, getrocknet und im Vakuum destilliert. Bei der zweiten Destillation bleibt der Kochpunkt konstant 138°—140° bei p = 10 mm. Die Ausbeute beträgt 60%, berechnet auf Acetondicarbonsäure. Eisenchlorid färbt die alkoholische Lösung schön rot. Mit Kupferacetat gibt der gereinigte Ester eine kristallisierende Kupferverbindung. (Fp. 140°).

Versuche zur Darstellung des Cyanhydrins.

10,0 α-Äthyl-acetondicarbonsäure-diäthylester werden in einem Kölbchen mit dem doppelten Volumen Äther vermischt und mit drei Gramm fein zerriebenem Kaliumcyanid versetzt. Der Ansatz wird in eine Kältemischung gestellt. Aus einem Tropftrichter läßt man langsam unter ständigem Umschwenken 4,0 38%ige Salzsäure zutropfen. Nachdem alle Salzsäure zugegeben ist, wird das Kölbchen über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Danach wird der Äther vorsichtig abgedunstet und der Rückstand nach Lassaigne auf Stickstoff geprüft. Die Reaktion verlief negativ. Eine Einwirkung, bezw. Anlagerung von Blausäure hatte somit nicht stattgefunden.

Bei einem neuen Versuch wird in das eisgekühlte Gemisch langsam solange Salzsäuregas eingeleitet, bis die berechnete Menge aufgenommen ist. Die Aufarbeitung hatte ebensowenig Erfolg, wie der erste Versuch.

Bei weiteren Versuchen in der einen oder anderen Richtung wurde nach der Einwirkung der Blausäure nicht erst versucht, das Cyanhydrin zu isolieren, sondern etwa gebildetes Cyanhydrin wurde sofort durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure verseift. Die Bildung der Oxysäure konnte in keinem Fall festgestellt werden.

[1]) von Pechmann, B. **24**, 1401, (1891).

Versuche zur Darstellung der Natriumbisulfitverbindung des α-Äthyl-acetondicarbonsäureesters.

2,0 α-Äthyl-acetondicarbonsäure-diäthylester werden mit einem Überschuß 40%iger Natriumbisulfitlösung anhaltend mehrere Tage geschüttelt. Eine Abscheidung der Bisulfitverbindung konnte nicht beobachtet werden. Auch gelindes Erwärmen und anschließendes Einstellen in Eis oder Kältemischung führten nicht zum gewünschten Ziel.

Darstellung des α-Brombuttersäureesters.

100,0 n-Buttersäure werden nach Auwers[1]) der Bromierung unterworfen. Zu diesem Zweck wird die Säure in einen geräumigen (500) Rundkolben gegeben, in dem sich als Bromüberträger 11,5 gut gewaschener und getrockneter roter Phosphor befinden. Der Kolben wird zweckmäßig durch Glasschliff mit dem Rückflußkühler verbunden. Aus einem Tropftrichter läßt man unter Umschwenken langsam 435,0 Brom (Überschuß) zutropfen. Die Temperatur wird so reguliert, eventuell durch Kühlen, daß Brom nicht mit dem entweichenden Bromwasserstoff mitgerissen wird oder gar destilliert. Der Kolbeninhalt wird durch ein Chlorcalciumrohr vor Feuchtigkeit geschützt. Nach einiger Zeit kann der Bromzusatz beschleunigt werden. Wenn alles Brom zugegeben ist, wird langsam auf dem Wasserbad angeheizt. Dies setzt man so lange fort, bis auf erneuten Bromzusatz keine Bromwasserstoffentwicklung mehr festgestellt werden kann, was nach mehreren Stunden der Fall ist. Jetzt wird im Ölbad auf etwa 120° erhitzt, um das überschüssige Brom abzudestillieren. Diese Operation nimmt mehrere Stunden in Anspruch. Nachdem endlich aus dem freien Kolbenraum und dem Kühler die braunen Bromdämpfe verschwunden sind, kann man annehmen, daß alles überschüssige Brom entfernt ist. Zur Weiterverarbeitung auf Ester wird das rohe Bromid verwandt. Zu diesem Zwecke gießt man das gut abgekühlte Produkt portionsweise in das dreifache der theoretisch notwendigen Menge absoluten Alkohols. Die Reaktion verläuft ziemlich stürmisch, sodaß sie durch Eintauchen in Kühlwasser gemäßigt werden muß. Der α-Brombuttersäureester wird durch viel Wasser aus der alkoholischen Lösung abgeschieden und die letzten Anteile Alkohols

[1]) B. 24, 2209, (1891).

mit wasserfreiem Calciumchlorid entfernt. Schließlich wäscht man ihn noch mit Sodalösung, verdünnter Schwefelsäure und Wasser und destilliert ihn nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat im Vakuum. Die Ausbeute beträgt gegen 90% der Theorie. (Kp. 66°—68°; p = 11 mm).

Darstellung des n-Butan-α,α,β-tricarbonsäure-triäthylesters.

Der Triäthylester wird nach den Angaben Polkos[1]) in der Weise hergestellt, daß man zunächst 23,4 metallisches Natrium in 470,0 absolutem Alkohol löst. In die noch lauwarme Lösung trägt man 162,5 frisch destillierten Malonester ein und daran anschließend sofort 198,0 n-Brombuttersäure-äthylester. Die Reaktion setzt augenblicklich unter Abscheidung von Natriumbromid ein. In Folge der bei der Umsetzung entwickelten Wärme kommt das Gemisch zum Sieden und färbt sich gleichzeitig gelb bis braun. Um die Reaktion zu Ende zu führen, wird der Kolben in siedendes Wasser eingehängt und noch zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Darauf destilliert man den Alkohol möglichst vollständig ab und versetzt den Rückstand nach dem Erkalten mit soviel Wasser, daß sich das Bromnatrium eben löst. Auf diese Weise scheidet sich der Ester gut ab. Der wässrigen Lösung entzieht man durch Schütteln mit Äther den Rest des Esters. Über Calciumchlorid wird er von den letzten Spuren Alkohols befreit. Nach dem Schütteln mit Sodalösung, Schwefelsäure und Wasser, wird er über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum destilliert. Die erste Destillation ist sehr verlustreich, da die Temperatur nicht konstant bleibt und ab und dann Zersetzungserscheinungen (Qualmen) auftreten. Um den Ester vollkommen rein zu erhalten, ist es notwendig, die Destillation zu wiederholen. Bei der zweiten, bezw. dritten Destillation bleibt der Kochpunkt konstant bei 160°—162°; p = 10—12 mm. Da die Verluste bei langsamer Destillation auffallend groß sind, empfiehlt es sich, den Ester „schnell" zu destillieren. (Temperatur des Ölbades 200°—230°).

Darstellung des Trikaliumsalzes der n-Butan-α,α,β-tricarbonsäure.

Zur Gewinnung des Trikaliumsalzes[2]) werden 20,0 Ester mit einer Lösung von 16,5 Kaliumhydroxyd (6/5 der berechneten Ge-

[1]) A. **242**, 1144, (1887).
[2]) Polko, A. **242**, 115, (1887)

wichtsmenge) in 88,0 absolutem Alkohol versetzt. Das Trikaliumsalz scheidet sich bald als weißer Niederschlag aus. Um die Reaktion zu vervollständigen, wird kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Am anderen Tage saugt man das gebildete Salz von der alkoholischen Lösung ab und wäscht mit absolutem Alkohol und Äther nach. Man erhält das Trikaliumsalz in feinen, weißen Nädelchen.

Darstellung der n-Butan-α, α, β-tricarbonsäure.

Das Trikaliumsalz wird in Wasser gelöst, mit verdünnter Salzsäure möglichst genau neutralisiert und mit einer Lösung der berechneten Menge Bariumchlorid in Wasser versetzt[1]). Das Bariumsalz scheidet sich als amorpher, voluminöser oder gallertartiger Niederschlag aus, der durch dekantieren mit heißem Wasser gereinigt wird. Das gereinigte Salz wird schließlich durch verdünnte Salzsäure zersetzt, und die entstandene Tricarbonsäure mit Äther ausgeschüttelt. Da die Säure sehr leicht löslich ist, fällt man sie zur Reinigung mehrmals aus ihrer konzentrierten Ätherlösung mit Petroläther aus. Nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 100° liegt der Flüssigkeitspunkt bei 151°—152°. Die Substanz sintert bei 150°. Bei 152° beobachtet man eine Gasentwicklung. (CO_2).

Titration: 0,11326 Substanz verbrauchten:
17,84 cm² n/10 NaOH;
theoretisch waren 17,88 cm² n/10 NaOH erforderlich.
Phenolphthalein als Indikator.

C und H Bestimmung: 0,14389 Substanz.
gefundene Menge CO_2: 0,2339 . . . = 44,33% C;
berechnet für $C_7H_{10}O_6$ (MG. 190,08) = 44,2 % C;
gefundene Menge H_2O: 0,0702 . . . = 5,46% H;
berechnet für $C_7H_{10}O_6$ (MG. 190,08) = 5,3 % H.

Bariumbestimmung: 0,11985 Substanz.
gefundene Menge $BaSO_4$: 0,10665.
Das entspricht berechnet auf Ba. . . . . = 52,36% Ba.
Ba berechnet für $(C_7H_7O_6)_2Ba_3$ (MG. 786,3) = 52,42% Ba.

[1]) Polko, A. **242**, 115, (1887).

Darstellung des n-Pentan- α-4(5)-imidazolyl-β, β, γ-tricarbonsäure-triäthylesters.

1,5 metallisches Natrium werden in 20,0 absolutem Alkohol gelöst und mit zwei Mol = 16,1 n-Butan-α,α,β-tricarbonsäuretriäthylester und einem Mol = 5,0 Chlormethyl-4(5)-imidazolhydrochlorid versetzt. Fast augenblicklich tritt Abscheidung von Kochsalz ein. Zur Vervollständigung der Umsetzung kocht man drei Stunden am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten saugt man vom gebildeten Kochsalz ab. (Es wurden 3,7 Kochsalz gefunden statt berechnet 3,8). Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit viel Äther versezt, worauf sich das Kondensationsprodukt in fast weißen Flocken abscheidet, die sich am Boden des Kolbens zusammenballen. Der Rückstand wird mit überschüssiger Salzsäure aufgenommen und einige Mal mit Äther durchgeschüttelt. Die vereinten Ätherauszüge werden eingeengt, um daraus ein Mol n-Butan- α, α, β-tricarbonsäuretriäthylester zurück zu gewinnen, was sich aber als nicht lohnend erwies. Die salzsauren Auszüge werden nun ihrerseits vereinigt und im Vakuum bei 40°—50° eingeengt. Als Rückstand bleibt ein gelbliches Öl (circa 10,0). Verschiedene Reinigungsversuche scheiterten. Der Körper kann weder im Vakuum bei etwa p = 10—15 mm, noch im Hochvakuum bei p = etwa 1/100 mm destilliert werden. Stets treten Zersetzungserscheinungen auf. Salze mit Pikrinsäure, Platinchlorid-Chlorwasserstoffsäure oder Oxalsäure können nicht erhalten werden. Die Verbindungen scheiden sich sämtlich als ölige Tröpfchen ab und verharzen. Nur das Pikrolonat wird als amorpher, nicht umlösbarer Niederschlag erhalten, aus welchem Grunde es auch nicht rein für eine Analyse erhalten werden kann. Der Flüssigkeitspunkt der rohen Substanz liegt bei 153°—155° (Zersetzung).

Darstellung der n-Pentan- α-4(5)-imidazolyl-β, γ-dicarbonsäure.

2,0 des im vorigen Abschnitt beschriebenen rohen Kondensationsproduktes werden mit 20 cm² konzentrierter Salzsäure vier Stunden am Rückflußkühler gekocht, zwecks Verseifung der Estergruppen und Abspaltung der einen β-ständigen Carboxylgruppe. Die salzsaure Lösung wird im Vakuum bei 40°—50° eingedampft. Der Rückstand (1,4 Rohsäure statt berechnet 1,5) stellt eine gelb-

liche, firnißartige Masse dar, die sehr stark hygroskopisch ist. Eine Probe wird in absolutem Alkohol gelöst und mit Äther versetzt. Die Säure scheidet sich in schönen, weißen Flocken ab, die durch Absaugen von der Lösung getrennt werden. Nach der Trennung zerfließt der Niederschlag sofort zu einer schmutziggrauen Masse, die nicht weiter zu verarbeiten ist. Ebenso verhalten sich alle Salze, deren Herstellung versucht wurde. (Quecksilberchlorid, Oxalsäure, Pikrinsäure, Pikrolonsäure, Platinchloridchlorwasserstoffsäure u. a.). Auch der Versuch, durch starken Ammoniak das Imid des Körpers zu erhalten, scheiterte. Nach dem Einengen der Lösung im Vakuum bei niedriger Temperatur bleibt eine verharzte Masse zurück.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Professor Dr. F. von Bruchhausen im Pharmazeutischen Institut der Universität Münster vom Sommersemester 1927 bis zum Sommersemester 1929 ausgeführt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. F. von Bruchhausen

meinen ergebenen und tiefgefühlten Dank auszusprechen für das Interesse und die Liebenswürdigkeit, mit der er stets meine Arbeiten im Laboratorium leitete.

Lebenslauf.

Als Sohn des Apothekenbesitzers Robert Schmitt und seiner verstorbenen Ehefrau Else geb. Unckenbolt wurde ich, Karl Fritz Robert Schmitt, am 21. 4. 1900 in Hamm (Westf.) geboren. Ich besuchte das Gymnasium in Hamm und Gütersloh. Von hier wurde ich im Juli 1918 mit der Reife für Prima zum Heeresdienst eingezogen. Ende Dezember desselben Jahres wurde ich entlassen und trat im Januar 1919 als Praktikant in die Apotheke des Herrn Dr. H. Rüping, Soest (Westf.) ein. Dezember 1921 bestand ich das Pharmazeutische Vorexamen bei der Regierung in Arnsberg und begann im Wintersemester 1922/23, nach Ablegung des Assistentenjahres in der väterlichen Apotheke, das pharmazeutische Studium in Marburg. Am 16. 10. 24 legte ich dort das erste chemische Verbandsexamen und am 21. 10. 24 das pharmazeutische Staatsexamen ab. Zwecks wissenschaftlicher Weiterarbeit bei Herrn Geheimrat Professor Dr. J. Gadamer blieb ich am Marburger Pharmazeutischen Institut, an dem ich vom Herbst 1925 bis zum Herbst 1926 als halbbesoldeter Assistent tätig war. Am 18. 11. 1926 wurde mir die Approbation als Apotheker erteilt. Das zweite chemische Verbandsexamen legte ich im Dezember 1926 in Marburg ab. Im März 1927 bestand ich vor der staatlichen Prüfungskommission in Kassel als Nichtschüler die Reifeprüfung der Oberrealschule. Im Sommersemester 1927 ging ich zum Weiterstudium nach Münster zu Herrn Professor Dr. von Bruchhausen.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Bonnhoff, von Bruchhausen, Budde, Claussen, Dieterle, Gadamer, Giebel, Gürber, Jaeck, Nordhausen, Reißert, Schäfer, Stephani, Tiehl;

in Münster: Benecke, von Bruchhausen, Rübel, Schmidt.